

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

UNTERSUCHUNGEN ZUR INSULINSEKRETION UND
GLUKOSETOLERANZ UNTER MEDIKATION VON
OVULATIONSHEMMERN UNTERSCHIEDLICHER
ZUSAMMENSETZUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

KARL HEINZ JOACHIM GROLL
aus Kamen-Heeren

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

UNTERSUCHUNGEN ZUR INSULINSEKRETION UND
GLUKOSETOLERANZ UNTER MEDIKATION VON
OVULATIONSHEMMERN UNTERSCHIEDLICHER
ZUSAMMENSETZUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

KARL HEINZ JOACHIM GROLL

aus Kamen-Heeren

Marburg 1974



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am 21.12.1974

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin

Dekan: Prof.Dr.med.H.Oepen

Referent: Prof.Dr.med.H.Kaffarnik

Correferent: Prof.Dr.rer.nat., Dr.med. J. Meyer-Bertenrath

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I	EINLEITUNG	1
1.0.0.	Schwangerschaft und Diabetes mellitus	1
2.0.0.	Geschichtlicher Abriß	1
2.1.0.	Applikationsform	2
2.2.0.	Funktion, Anwendungs- und Wirkungs- weise der Steroidhormone	3
2.3.0.	Nebenwirkungen oraler Antikonzeptiva	4
3.0.0.	Einfluß der Östrogene auf den Kohlen- hydratstoffwechsel und die Insulin- sekretion	5
4.0.0.	Einfluß der Gestagene auf den Kohlen- hydratstoffwechsel und die Insulin- sekretion	8
II	EIGENE FRAGESTELLUNG	10
III	TABELLEN UND ABBILDUNGEN	15
IV	METHODEN	29
1.0.0.	Patientengut	29
2.0.0.	Versuchsbedingungen	30
3.0.0.	Bestimmung der Blutglukose im venösen Vollblut	31
4.0.0.	Bestimmung des Seruminsulins (IMI) mit radioimmunologischer Methode nach YALOW und BERSON	32
5.0.0.	Arbeitsgänge	34
6.0.0.	Statistische Methoden	38
V	ERGEBNISSE	39
1.0.0.	Blutglukosespiegel unter oraler Glukose- belastung bei Anwendung von antikonzep- tionellen Steroiden unterschiedlichen Typs	39
1.1.0.	Kontrollgruppe	39
1.2.0.	Kombinations-Präparate (Einphasenhemmer)	39

	Seite
1.2.1. Neogynon ^(R)	40
1.2.2. Eugynon ^(R)	40
1.2.3. Anacyclin ^(R)	41
1.3.0 Sequential-Präparate (Zweiphasenhemmer)	41
1.3.1. Kombiquenz ^(R)	41
1.3.2. Ovanon ^(R)	42
2.0.0. Insulinsekretion unter oraler Glukose- belastung bei Anwendung von antikonzep- tionellen Steroiden unterschiedlichen Typs	42
2.1.0. Kontrollgruppe	42
2.2.0. Kombinations-Präparate	43
2.2.1. Neogynon ^(R)	43
2.2.2. Eugynon ^(R)	43
2.2.3. Anacyclin ^(R)	44
2.3.0. Sequential-Präparate	44
2.3.1. Kombiquenz ^(R)	44
2.3.2. Ovanon ^(R)	44
VI DISKUSSION	45
1.0.0. Wirkungsmechanismus und Bedeutung des Insulins auf den Kohlenhydratstoffwechsel	45
2.0.0. Verhalten der Blutglukose und die Dynamik der Insulinsekretion unter oraler Glukose- belastung	46
3.0.0. Verhalten der Blutglukose unter oraler Glukosebelastung bei Anwendung von Ovulationshemmern unterschiedlichen Typs	49
4.0.0. Dynamik der Insulinsekretion unter oraler Glukosebelastung bei Anwendung von Ovulationshemmern unterschiedlichen Typs	51
VII Zusammenfassung	60
VIII Literaturverzeichnis	62
Lebenslauf	80
Verzeichnis der akademischen Lehrer	81
Ehrenwörtliche Erklärung	82

I EINLEITUNG

1.0.0. Schwangerschaft und Diabetes mellitus

Während einer Schwangerschaft ist es möglich, daß eine Frau erstmalig an Diabetes mellitus erkrankt, bzw. ein Prädiabetes sich durch eine Schwangerschaft manifestiert, wodurch eine deutliche Verschlechterung der Stoffwechsellage in der Mehrzahl der Fälle hervorgerufen wird (Abnahme der Kohlenhydrattoleranz, Zunahme des Insulinbedarfs, Azidoseneigung und Koma, Hypoglykämie neigung). Die hormonelle Umstellung in der Gravidität und eine Mehrbelastung durch das Kind werden als Ursachen für diese Stoffwechselverschlechterungen angesehen (verstärkte HVL-Einwirkung, NNR-Einwirkung und Plazenta auf das Pankreas-Inselsystem).

Aufgrund kombinierter oral wirksamer Östrogen-Gestagen-gaben wird ein Bremseffekt auf das HVL-Zwischenhirnsystem ausgeübt, der zu einer Hemmung der Gonadotropinausscheidung führt, ähnlich wie in der Frühgravidität durch das Progesteron und die Östrogene der Plazenta. Somit ist die Frage zu stellen, ob durch kontinuierliche Hormongaben ebenfalls ein latenter Diabetes manifest, oder überhaupt ein Diabetes mellitus entstehen kann.

2.0.0. Geschichtlicher Abriß

Die theoretischen Grundlagen einer Ovulationshemmung durch Hormone wurden bereits 1921 durch HAEBERLANDT dargelegt, dem es gelang, bei geschlechtsreifen, weiblichen Tieren Schwangerschaftsgelbkörper zu implantieren und somit vorübergehend die Fertilität aufzuheben.

1944 erzielte BICKENBACH erstmalig bei Menschen die Unterdrückung der Ovulation durch tägliche Injektionen von 20 mg Progesteron. Die Bremsung des HVL-Zwischenhirnsystems wurde beim Menschen auch durch tägliche orale Gaben hoher Progesterondosen (300-1000 mg) erzielt, wegen der zu hohen Kosten und der erheblichen Nebenwirkungen war eine weitere regelmäßige Anwendung unmöglich (vgl. KEPP, STAEMMLER: Lehrbuch der Gynäkologie, Stuttgart 1971, S. 294 ff). Mit dem Ziel einer zeitweiligen Aufhebung der weiblichen Fertilität durch oral wirksame Sexualsteroido verordnete PINCUS 1956 erstmals die Kombination eines Gestagens und Östrogens in gleicher Dosierung vom 5. bis 24. Zyklustag und erreichte dadurch eine Unterdrückung der Ovulation und gleichzeitig rhythmische Abbruchblutungen (Pseudozyklus).

2.1.0. Applikationsform

Die natürlichen Steroide Östradiol, Östron, Progesteron, Testosteron sind, wenn sie oral eingenommen werden, wenig wirksam, da sie nach der Resorption im Dünndarm bei der Passage durch die Leber z.T. inaktiviert werden und somit das Erfolgsorgan nicht erreichen. Praktische Bedeutung erlangte dieses Prinzip erst, als es 1954 gelang, oral wirksame synthetische Steroide mit hoher Progesteronwirkung zu entwickeln und bei gleichzeitiger Kombination mit wirksamen Östrogenen einen starken Bremsseffekt auf das HVL-Zwischenhirnsystem auszuüben (vgl. KEPP, STAEMMLER, a.a.O., S. 294 ff und J. UFER, Hormontherapie in der Frauenheilkunde, Berlin 1972, S. 59 ff).

Am geeignetsten für die orale Applikation erwiesen sich die Substanzen, die in 17-Stellung alkyliert sind. Damit war es möglich geworden, dem Körper stark reduzierte, aber dennoch hochwirksame Hormonmengen zuzuführen.

Östrogene

1. Äthinylöstradiol
2. Mestranol
(Äthinylöstradiol-
-3- Methyläther)

Gestagene

1. Megestrolazetat
2. Lynestrenol
3. Norethisteronazetat
4. D- u. DL-Norgestrel
5. Ethinodioldiazetat

Tab. I: Zusammenstellung der in den meisten Ovulations-
hemmern befindlichen synthetischen Östrogene
und Gestagene

2.2.0. Funktion, Anwendungs- und Wirkungsweise der Steroidhormone

Bei der oralen Applikation von Kombinations-Präparaten (sog. Einphasenhemmer) nach PINCUS nimmt die Probandin vom 5.-24. oder 25. Zyklustag täglich die gleiche kombinierte Menge des wirksamen Gestagens und Östrogens ein. Im Gegensatz hierzu steht die Behandlung mit Sequential-Präparaten (sog. Zweiphasenhemmer) nach KAISER und GOLDZIEHER in der Einnahme von reinen Östrogenen vom 5.-18. Tag, und vom 19.-25. Tag aus einer Östrogen - Gestagen - Kombination.

Die Wirkungsweise der Sexualsteroiden beruht auf der Bremsung des HVL-Zwischenhirnsystems, wodurch es zu einer Hemmung der Gonadotropinfunktion kommt. Ein ähnlicher Hemmvorgang findet sich in der Frühgravidität durch das Progesteron und die Östrogene der Plazenta. In erster Linie konstatierte man vor allem das Ausbleiben bzw. eine Abschwächung des zur Zeit der Ovulation beobachteten Gipfels des luteinisierenden Hormons (LH).

Der wesentliche Effekt in den Ovarien besteht in einer Unterdrückung der Follikelreifung und der Corpus-luteum-Bildung. Eine Ovulation findet nicht statt. Im Endometrium wird die Nidation verhindert, indem es in der Sekretionsphase nicht zu einer normalen Umwandlung der Schleimhaut kommt und die Drüsen stark reduziert sind.

Die Viskosität des Zervixschleimes ist erhöht, die normale Spinnbarkeit vermindert, so daß die Aszension der Spermien herabgesetzt oder ganz aufgehoben wird. Während der Einnahme oraler Antikonzeptiva werden die Keimdrüsen nicht ganz blockiert, sondern es werden weiterhin, wenn auch in geringerem Maße, kontinuierlich Östrogene gebildet. Nach Absetzen der Ovulationshemmer kommt es zur Normalisierung der physiologischen Hormonproduktion, wodurch die Fertilität wieder hergestellt wird.

2.3.0. Nebenwirkungen oraler Antikonzeptiva

Die Nebenwirkungen, die durch Ovulationshemmer ausgelöst werden, stellen auch heute noch für die medizinische Wissenschaft aktuelle Probleme dar. Die hormonellen Zusammensetzungen der zur Zeit auf dem Markt befindlichen oralen Konzeptiva sind recht unterschiedlich. Diese hochwirksamen Hormonsubstanzen führen zum Teil zu tiefgreifenden Veränderungen im Organismus der Frau und können somit auch gelegentlich den Gesundheitszustand negativ beeinflussen. Diese Veränderungen sind durch ein Ausmaß wissenschaftlicher Arbeiten und Publi-

kationen belegt. Generell scheint die Zahl der Nebenwirkungen jedoch durch die starke Reduzierung der Hormongaben zurückzugehen. Neben den subjektivierbaren Nebenerscheinungen brechen die Diskussionen über Möglichkeiten von Einwirkungen auf den Genitaltrakt, das kardiovaskuläre System, die Blutgerinnung und die Leber (Drogenikterus) (CLAVADETSCHER, WEBER 1973), sowie einer Karzinomentstehung nicht ab. WAGNER (1972) berichtete über gastrointestinale Komplikationen (Durchblutungsstörungen des Darmes, ischämische Colitis) nach Einnahme oraler Antikonzeptiva.

Hormonale Kontrazeptiva beeinflussen nicht nur die Ovarialfunktion, sondern auch den intermediären Stoffwechsel, wobei die Gewichtsrelationen der Steroidkomponenten, die chemische Struktur und die Dauer der Einnahme eine Rolle spielen (RAITH, 1973).

In der vorliegenden Arbeit sollen Möglichkeiten einer Beeinflussung oraler Antikonzeptiva auf den Kohlenhydratstoffwechsel untersucht werden.

3.0.0. Einfluß der Östrogene auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Insulinsekretion

Eine Anzahl von Arbeiten beschäftigt sich mit dem Einfluß der Östrogene auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Insulinsekretion.

SPELLACY (1969) berichtete in seiner Arbeit, daß Östrogene, die man pankreatektomierten Frettchen (DOLIN, JOSEPH, GAUNT 1941) und pankreatektomierten Ratten (INGLE 1943) zuführte, einen erhöhten Blutglukosespiegel hervorriefen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen

TALAAAT et al. (1965), die über die Dauer von 14 Tagen pankreatektomierten, kastrierten, männlichen Kaninchen Östrogene verabreichten. Einen signifikanten Abfall stellten sie nach 12 Std. nach 30-tägiger Behandlung, eine Normalisierung des Blutglukosespiegels 3 Tage nach 30-tägiger Östrogengabe fest.

Keinen Einfluß von Östrogenen auf den experimentell erzeugten Diabetes von Hunden beobachtete YOUNG (1941) (vgl. SPELLACY 1969). Weitere Untersuchungen von NELSON und OVERHOLSER (1936) an pankreatektomierten Affen, von LEWIS und Mitarb., RODRIGUEZ (1953) an pankreatektomierten Ratten und von ACEVEDO und MIGONE (1952) an pankreatektomierten Katzen zeigten alle einen erniedrigten Blutglukosespiegel (vgl. SPELLACY 1969). TALAAAT et al. (1965) stellten bei gesunden Kaninchen nach Östrogenzufuhr von 0,02 mg Östradiol/kg KG keine Änderung der Nüchternblutglukose (NBZ) fest, aber eine signifikante Erniedrigung des Blutglukosespiegels bei 30 und 60 Min., 12 Std. und 3 Tage nach der Behandlung. Der 90 Min.-Wert war nach 7 Tagen immer noch signifikant erniedrigt, während sich alle anderen Werte normalisiert hatten.

Die Insulinsekretion zeigte 12 Std. nach letzter Glukoseinjektion eine deutliche Erhöhung, 3 Tage später waren die Insulinwerte bei 30, 60, 90, 120 Min. noch erhöht. BECK und WELLS (1968) untersuchten die Insulinsekretion bei Rhesusaffen während eines i.v. Glukosetoleranztestes unter Mestranol- und Östradiolbehandlung und berichteten über eine erhöhte Insulinfreisetzung nach Mestranolgaben (vgl. SPELLACY 1969).

TALAAAT und Mitarb. (1965) konnten bei gesunden Personen nach wiederholten Injektionen von 5 mg Östradiol-Dipropionat einen erniedrigten Nüchternblutzucker und ebenso einen erniedrigten Blutzucker 60 Min. nach Glukosebelastung feststellen, während ein signifikanter Anstieg des 30 Min.-Wertes des Blutzuckers bei diabetischen Personen nach einer einzelnen Dosis von 1 mg Östradiol-Dipropionat zu verzeichnen war. Wiederholte Injektionen von 1 mg oder mehr hatten keinen Effekt auf die Glukosekonzentration und die Insulinsekretion.

DI PAOLA et al. (1970) stellten Untersuchungen mit Mestranol und Äthinylöstradiol an und kamen zu dem Ergebnis, daß Mestranol in einer täglichen Dosis von 40 - 80 μ g den Blutglukosespiegel nach Prednison-GTT ansteigen ließ, was bei Äthinylöstradiol in gleicher Menge nicht der Fall war. SPELLACY und Mitarb. (1972) konstatierten einen signifikanten Anstieg des Nüchtern-Blutglukosespiegels nach 6 monatiger täglicher Gabe von 1,25 mg Premarin. Eine Besserung der Glukosetoleranz in 83% der Fälle bei akromegalischen diabetischen Patienten nach hohen Östrogendosen beschrieben Mc CULLAGH, BECK und Mitarb. (1955) (vgl. SPELLACY 1969).

Entsprechende Untersuchungen über die Insulinsekretion wurden in geringerem Umfang durchgeführt. Keine Änderung der Insulinsekretion nach Mestranolgaben konnten JAVIER, HULSE, GERSHBERG (1965) feststellen. SPELLACY u. Mitarb. (1972) sprachen von einem signifikanten Abfall des 2 Std.-Insulinwertes nach Behandlung mit Mestranol.

Nach SPELLACY (1969) scheinen die Östrogene einen Einfluß auf die Kohlenhydrat-Toleranz und die Insulinsekretion auszuüben, jedoch sei dieser Einfluß von dem

Östrogentyp, der verabreichten Dosis und dem Kohlenhydrat-Status jeder einzelnen Person abhängig.

4.0.0. Einfluß der Gestagene auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Insulinsekretion

Trotz mehrerer Arbeiten ist der Einfluß der Gestagene auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Gegensatz zu dem der Östrogene weniger bekannt.

DOLIN u. Mitarb. (1941), LEWIS et al. (1950) und RODRIGUEZ (1965) konnten in Tierversuchen keinen Einfluß der Gestagene auf die Blutglukose feststellen (vgl. SPELLACY 1969). GOBERNA et al. (1971) beobachteten bei normalen Ratten bei täglicher Gabe von 0,7 mg Chlormadinon-Azetat keinen Unterschied in der Insulinsekretion, mit der Ausnahme einer erhöhten Freisetzung 5 Min. nach i.v. Glukosebelastung.

Bei pankreatektomierten Ratten konstatierte eine Arbeitsgruppe um INGLE (1952) einen Anstieg der Blutglukose nach hohen Progesterondosen und einen Abfall nach niedrigen Dosen.

Bei Untersuchungen über den Einfluß von Progesteron auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Menschen beobachteten BENJAMIN u. Mitarb. (1966), daß die orale Glukosetoleranz bei 55 % der untersuchten Frauen verbessert war. Es handelte sich um Patientinnen mit einem Uterus-Ca, die mit Delalutin behandelt worden waren.

Über eine Verschlechterung des Zuckerabbaues nach i.v. Glukosegabe mit vorheriger Äthinylöstradiolbehandlung und einer anschließenden Besserung durch 1 mg Megestrol berichtete PYÖRÄLÄ (1967) (vgl. SPELLACY 1969). SCHREIBMANN et al. (1968) konstatierten eine

64 % signifikante Verschlechterung der oralen Glukosetoleranz nach Delulatin (Squibb), konnten aber keine Abweichung des Insulinspiegels feststellen. Keine Veränderungen in der oralen Glukosetoleranz nach Behandlung mit 5 mg Norethisteron-azetat beobachteten DI PAOLA et al. (1968) (vgl. SPELLACY 1969). Ebenso konnten KALKHOFF u. Mitarb. (1970) nach Progesteron-gaben, DI PAOLA (1970) nach täglichen Dosen von 5 mg Norethisteron-azetat, und eine Arbeitsgruppe um GOLDMANN (1971) nach geringen Dosen von Ethynodiol-diazetat (0,35 mg über 3 Mon.) über keine Änderung der Blutglukosekonzentration berichten.

Eine signifikante Erhöhung der Blutglukosekonzentration nach oralem Glukosetoleranztest (OGTT) stellten SPELLACY et al. (1970) bei 85,7% der Probandinnen fest (Medroxyprogesteron-azetat über 6 Mon.), SPELLACY et al. (1972) (Medroxyprogesteron-azetat über 12 Mon.), SPELLACY et al. (1972) (Ethinodiol-diazetat über 6 Mon.).

II EIGENE FRAGESTELLUNG

Die Untersuchungen über die Wirkung der oralen Antikonzeptiva auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Insulinsekretion sind schwer zu interpretieren. Nachder WAINE, FRIEDEN et al. (1963) über eine Verschlechterung der Glukosetoleranz nach Einnahme eines Kombinations-Präparates berichteten, stellten eine Reihe von Arbeitsgruppen in den folgenden Jahren unabhängige Untersuchungen auf diesem Gebiete an. Da sich die oralen Antikonzeptiva in ihrem Steroid-Typ und auch in der unterschiedlichen Dosierung merklich unterscheiden, sollte man in eine Gruppe der sogenannten Einphasenhemmer (Kombinations-Präparate) und der sogenannten Zweiphasenhemmer (Sequential-Präparate) unterteilen. Die Dauer der Einnahme (SPELLACY 1969), Übergewicht und eine familienanamnestisch festgestellte diabetische Stoffwechsel-lage scheinen ebenfalls berücksichtigt zu werden müssen.

Einen erhöhten Nüchtern-Blutglukosespiegel (FBS = fasting blood sugar) nach Einnahme eines Einphasen-Präparates beschrieben: BESCH, VORYS u. Mitarb. (1965), DI PAOLA et al. (1968) und TERPSTRA, VISSER u. Mitarb. (1969).

Keine signifikante Erhöhung der FBS beobachteten WYNN und DOAR (1966), PETERSON et al. (1966), SPELLACY und CARLSON (1966), PI-SUNYER et al. (1966), STARUP und DATE (1968), WYNN und DOAR (1969), SPELLACY, BUHI et al. (1971), NIELSEN (1972) und RATH (1973).

Einen verzögerten Abfall der Blutglukose nach verschiedenen Glukosetoleranztesten (OGTT, i.v. GTT, CGTT) konstatierten WYNN und DOAR (1966), HILLMER und FRERICHs (1968), WALDHÄUSEL et al. (1969) und SPELLACY u. Mitarb. (1969). Eine signifikante langsamere Glukoseassimilation beschrieb NIELSEN (1972) bei 13 Frauen mit einer diabe-

tischen Tendenz nach 5-monatiger Einnahme eines Kombinations-Präparates, und einen erhöhten Blutglukosespiegel beobachteten PHILLIPS und DUFFY (1973) bei Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen.

Eine verminderte Glukosetoleranz stellten PETERSON (1966), POSENER et al. (1967), DI PAOLA, GERSHBERG, SPELLACY et al. (1968), CLINCH (1969), ROSENFELD (1969), DOAR und WYNN, SZABO et al. (1970) und RAITH (1973) fest. Über eine pathologische Glukosetoleranz berichteten HILLMER und FRERICHS (1968), und eine signifikante Erhöhung der Blutglukose beobachteten SPELLACY et al. (1966), WYNN und DOAR (1969), TERPSTRA et al. (1969), SPELLACY u. Mitarb. (1971) und eine Arbeitsgruppe um GERHARDS (1973).

Andere Autoren konnten keine signifikanten Änderungen der Blutglukosewerte nach Einnahme eines Einphasen-Präparates feststellen, so: FRERICHS et al. (1966), BOTTERMANN, DIETERLE et al. (1967), TAYLER und KASS (1968), YEN und VELA, PI-SUNYER und OSTER, STARUP et al., KALKHOFF u. Mitarb. (1968), VERMEULEN et al. und PEHRSON (1970), SPELLACY et al. (1971) und NIELSEN (1972).

Obwohl weniger Autoren über den Einfluß von Ovulationshemmern auf die Insulinsekretion berichteten, scheint bei den meisten Untersuchungen eine gewisse Übereinstimmung darin zu bestehen, daß der Plasma-Insulinspiegel höher liegt bei den Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen. Während WYNN und DOAR (1969) und NIELSEN (1972) keine signifikante Veränderung des Nüchtern-Insulinspiegels feststellen konnten, beschrieben TERPSTRA et al. (1969), VERMEULEN u. Mitarb. (1970) und SPELLACY et al. (1971) eine sichtbare Er-

höhung des Nüchtern-Insulinspiegels.

STARUP, DATE, DECKERT (1968) konnten über keine signifikante Serum-Insulinveränderung berichten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch PI-SUNYER und OSTER (1968), sie beobachteten jedoch eine geringfügige Erhöhung der Mittelwerte der Insulinsekretion gegenüber einer entsprechenden Kontrollgruppe nach 1-monatiger Einnahme des Kombinations-Präparates ENOVID. Eine Erhöhung des Serum-Insulinspiegels nach Einnahme von Einphasen-Präparaten und Glukosebelastungstests beschrieben SPELLACY und CARLSON (1966), SPELLACY et al. (1967), KALKHOFF u. Mitarb., YEN und VELA, HILLMER, FRERICHS et al. bei 16,5 % der Frauen mit pathologischen Glukosetoleranzkurven nach OGTT, SPELLACY et al., SPELLACY, BUHI u. Mitarb. und YEN (1968), ROSENFELD und DANFORTH, WALDHÄUSL et al. (1969), VERIEULEN et al. (1970) und NIELSEN (1972).

Eine signifikante Erhöhung konstatierten BECK und WELLS (1968), TERPSTRA et al. bei 50% der untersuchten Frauen (1968), WYNN und DOAR (1969), SPELLACY, BUHI u. Mitarb., COSTRINI und KALKHOFF und SPELLACY et al. (1971).

Weit weniger Untersuchungen auf diesem Gebiet befassen sich mit den oralen Antikonzeptiva vom Sequential-Typ. So konnten PYÖRÄLÄ et al. (1967), SPELLACY u. Mitarb. (1968 und 1970) keine statistisch signifikante Änderung der FBS feststellen.

Über eine Glukosetoleranzverminderung bei 25,8 % von 31 Frauen berichteten SPELLACY, BUHI u. Mitarb. (1968), während GOLDMANN und ECKERLING (1970) nur eine geringfügige Verschlechterung der Glukosetoleranz am 14. Tag des Zyklus (Östrogen-peak) beobachteten. Eine Beeinträchtigung der Glukoseassimilation konstatierten WALDHÄUSL et al. (1969).

Eine veränderte Glukosetoleranz beschrieben PYÖRILÄ et al. (1967), YEN und VELA, SPELLACY u. Mitarb. (1968), VERMEULEN et al. (1970) und SPELLACY, BUHI, BENDEL (1970).

Nach oralen und i.v. Glukosebelastungstests fand YEN (1967) eine Erhöhung des Insulinspiegels. Zu gleichen Beobachtungen kamen SPELLACY et al. (1968) bei 25,8% einer Gruppe von Frauen, die länger als 6 Jahre Ovulationshemmer vom Sequential-Typ eingenommen hatten, und VERMEULEN (1970) nach 12 - 16-monatiger Einnahme des Präparates ORF 1658 K und i.v. GTT.

Eine signifikante Erhöhung des Insulinspiegels nach 6-monatiger Behandlung beschrieben SPELLACY, CARLSON und SCHADE (1968) 0, 15, 30, 60 Min. nach i.v. Glukosebelastung.

Nach einem Jahr regelmäßiger Einnahme eines Zweiphasen-Präparates konnten SPELLACY, BUHI und BENDEL (1970) keine erhöhte Insulinsekretion beobachten.

Wegen der außerordentlichen Divergenz der vorliegenden Untersuchungsergebnisse schien es uns gerechtfertigt, in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von unterschiedlich zusammengesetzten hormonellen Kontrazeptiva auf die Kohlenhydrat-Toleranz und die Insulinsekretion unter oraler Glukosebelastung zu untersuchen. Eine Unterteilung sollte außerdem folgende Fragestellungen näher berücksichtigen:

1. Bestehen Unterschiede im Nüchtern-Blutzucker, des Nüchtern-Insulinspiegels, der Blutglukosetoleranz und der Insulinsekretion nach oraler Belastung mit 100 g resorbierbarer Glukose bei längerer (>3 Mon.) Einnahme zwischen Kombinations-Präparaten (Einphasenhemmern) und Sequential-Präparaten (Zweiphasenhemmern)?

2. Sind merkliche Unterschiede bei den verschieden zusammengesetzten Präparaten dieser beiden Gruppen feststellbar?

III TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Kombinationspräparate

1. Neogynon ^(R)	(Schering):	Äthinylöstradiol	0,05 mg	-
		d-Norgestrel	0,25 mg	
2. Eugynon ^(R)	(Schering):	Äthinylöstradiol	0,05 mg	-
		Norgestrel	0,5 mg	
3. Anacyclin ^(R)	(Ciba)	Mestranol	0,1 mg	-
		Lynestrenol	1,0 mg	
4. Planovin ^(R)	(Novo- Industrie)	Äthinylöstradiol	0,05 mg	-
		Megestrolazetat	4,0 mg	
5. Lyndiol ^(R)	(Organon)	Mestranol	0,075 mg	-
		Lynestrenol	2,5 mg	
6. Ortho-Novum ^(R)	(Cilag)	Mestranol	0,1 mg	-
		Norethisteronazetat	1,0 mg	

Sequentialpräparate

1. Kombiquenz ^(R)	(Novo- Industrie)	Äthinylöstradiol	0,1 mg	-
		Megestrolazetat		
		a)	0,1 mg	
		b)	1,0 mg	
		a) 16 Tbl. d	0,1 mg	ÄÖ +0,1 mg
				M-azetat
		b) 7 Tbl. d	0,1 mg	ÄÖ +1,0 mg
				M-azetat
2. Ovanon ^(R)	(Noury- pharma)	Mestranol	0,075 mg	
		Lynestrenol	2,5 mg	
		a) 7 Tbl. d	0,075 mg	Mestrenol
		b) 15 Tbl. d	0,08 mg	Mestrenol +
			2,5 mg	Lynestrenol

Tab.II Zusammenfassung der von den Probandinnen eingenommenen Ovulationshemmer und deren hormonelle Zusammensetzung

		- 16 -		μE/ml		IMI		Blutglukose (mg%)					
Name	Alter	0'	30'	60'	120'	180'	0'	30'	60'	120'	180'		
1 W.D.	22	22,5	96	114	52	/	76	88	82	74	64		
2 H.Th.K.	22	10,5	109	110	62	20,5	80	108	90	76	70		
3 T.G.	23	12,5	80,5	78,5	26	14	102	152	102	102	88		
4 I.G.	21	14	47,5	39,5	38,5	24,5	82	106	80	84	84		
5 B.O.	24	16	/	94	42,5	30,5	86	144	96	60	64		
6 Ch.St.	26	17,5	46,5	39	31	13,5	96	120	102	80	76		
7 P.V.	26	14,5	45	45,5	31	17,5	88	96	84	80	64		
8 G.R.	22	9,5	143	35,5	28,5	17,5	80	110	60	60	70		
9 A.Sch	21	11,5	44	35	15,5	11,5	74	108	94	82	72		
10 D.T.	22	10,5	88,5	/	41	27	80	112	92	44	50		
11 H.P.	22	17,5	107	123	66	/	80	162	100	108	100		
12 A.K.	23	17,5	65,5	95,5	62,5	33,5	84	128	140	96	100		
13 L.W.	20	22	52,5	71	25,5	16	/	/	/	/	/		

Tab.III: Immunologisch meßbares Insulin (IMI) und Blutglukosewerte bei den Probandinnen der KONTROLL-GRUPPE
(n = 13) (Durchschnittsalter $\hat{=}$ 22,6 Jahre)

				- 18 -		Blutglukose (mg%)									
Name	Alter	Präparat	0'	ME/ml	IMI	120'	180'	0'	30'	60'	120'	180'			
1 P.W.	26	Kombiquenz	18	37	61,5	41,5	19	88	128	112	100	80			
2 P.K.	26	Kombiquenz	26	106,5	87,5	46	25	80	142	124	120	84			
3 L.A.	25	Kombiquenz	8,5	38,5	42	35	40	82	100	82	84	86			
4 A.N.	27	Kombiquenz	13,5	94,5	112	83,5	29	76	122	104	92	72			
5 B.H.	24	Kombiquenz	21	53,5	60	50	36	/	/	/	/	/			
6 P.A.	23	Kombiquenz	19	68,5	/	49,5	39	/	/	/	/	/			
7 O.B.	24	Kombiquenz	15,5	134	123,5	53	57	60	140	136	60	72			
8 Ch.H.	23	Kombiquenz	11	110	90,5	46	51	62	110	80	76	72			
9 P.A.	29	Ovanon	25,5	85,5	51,5	41	33,5	76	140	104	92	84			
10 J.W.	26	Ovanon	33	67	67,5	35	27,5	72	106	76	72	64			
11 G.V.	26	Ovanon	25	98	82	44	38	80	112	84	66	70			
12 B.R.	21	Ovanon	23	62	102,5	39	27,5	76	94	88	76	44			
13 B.C.	23	Ovanon	11	145	174,5	91	58,5	66	120	128	76	68			
14 R.B.	21	Ovanon	14,5	83,5	96,5	60,5	69,5	104	200	144	100	96			

Tab.V: Immunologisch meßbares Insulin (IMI) und Blutglukosewerte bei der Gruppe der Probandinnen mit SEQUENTIAL-PRÄPARATEN (n=14) (Durchschnittsalter $\hat{=}$ 24,6 Jahre)

▼ Glukose (mg %)

	0'	30'	60'	120'	180'
Kontroll- gruppe n=12	± 84,0 8,1	± 119,5 22,7	± 93,5 18,8	± 78,83 18,3	± 75,16 15,2
Komb.-Präp. n=15	± 82,53 7,7	± 126,4 28,9	± 105,5 32,7	± 83,66 14,2	± 75,73 13,3
Sequ.-Präp. n=12	± 76,83 11,8	± 126,16 28,2	± 105,16 23,6	± 84,5 16,9	± 74,33 13,2

Tab. VI: Blutglukose: Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Hauptgruppen

▼ Glukose (mg %)

	0'	30'	60'	120'	180'
Neogynon n=5	± 82,8 7,7	± 131,6 34,9	± 103,6 32,7	± 89,0 9,5	± 75,2 15,1
Eugynon n=3	± 81,33 8,3	± 105,33 16,2	± 79,0 4,24	± 72,0 0,0	± 67,0 4,2
Anacyclin n=3	± 82,66 12,1	± 126,0 22,7	± 135,0 63,6	± 98,0 17,1	± 86,0 19,1

Tab. VII: Blutglukose: Mittelwerte und Standardabweichungen der KOMBINATIONSPRÄPARATE

▼ Glukose (mg %)

	0'	30'	60'	120'	180'
Kombiquenz n=6	± 74,66 11,3	± 123,66 16,5	± 106,33 22,4	± 88,66 20,6	± 77,66 6,5
Ovanon n=6	± 79,0 13,1	± 128,66 38,2	± 104,0 26,9	± 80,3 12,9	± 71,0 17,8

Tab. VIII: Blutglukose: Mittelwerte und Standardabweichungen der SEQUENTIALPRÄPARATE

▼ Glukose

	0'	30'	60'	120'	180'
Kontroll- gruppe n=13	± 15,12 3,7	± 77,08 32,2	± 73,37 33,6	± 40,15 16,1	± 21,27 7,7
Komb.-Präp. n=19	± 21,52 7,2	± 84,65 29,2	± 66,41 22,4	± 53,26 17,8	± 42,07 20,2
Sequ.-Präp. n=14	± 18,89 7,0	± 84,53 32,7	± 88,57 35,3	± 51,07 16,8	± 39,32 14,6

Tab.IX: Immunologisch meßbares Insulin (IMI): Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Hauptgruppen

▼ Glukose

	0'	30'	60'	120'	180'
Neogynon n=7	± 17,21 5,9	± 65,14 20,2	± 48,58 6,9	± 44,64 11,5	± 28,5 6,2
Eugynon n=4	± 21,5 4,6	± 109,25 25,0	± 72,50 14,6	± 58,37 10,9	± 50,62 16,2
Anacyclin n=4	± 26,87 6,5	± 82,62 13,7	± 86,62 33,7	± 69,62 26,3	± 58,50 32,64

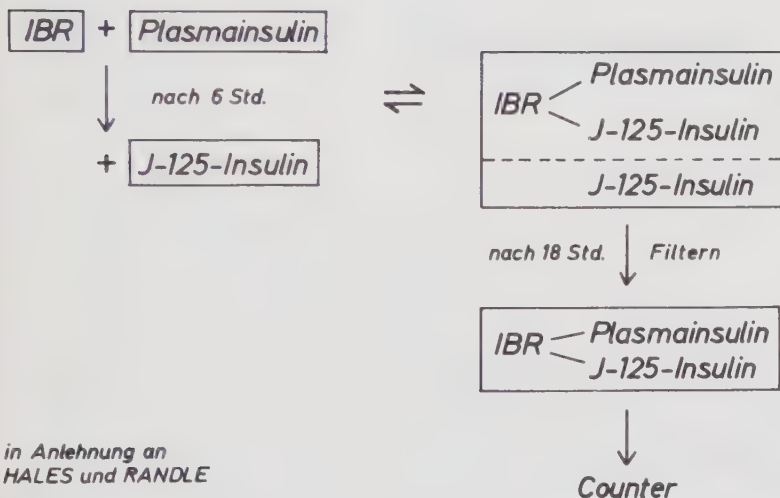
Tab.X: Immunologisch meßbares Insulin (IMI): Mittelwerte und Standardabweichungen der KOMBINATIONSPRÄPARATE

▼ Glukose

	0'	30'	60'	120'	180'
Kombiquenz n=8	± 16,56 5,6	± 80,31 36,1	± 82,42 29,5	± 50,56 14,4	± 37,00 12,7
Ovanon n=6	± 21,91 7,9	± 90,16 29,8	± 95,75 42,8	± 51,75 21,1	± 42,41 17,5

Tab.XI: Immunologisch meßbares Insulin (IMI): Mittelwerte und Standardabweichungen der SEQUENTIALPRÄPARATE

IMMUNOLOGISCHE INSULINBESTIMMUNG



in Anlehnung an
HALES und RANDLE

Abb. I: "Doppelantikörpermethode" zur radioimmunologischen Insulinbestimmung (IBR = Insulin-Bindungs-Reagenz) (nach HALES und RANDLE).

INSULIN - STANDARD - KURVE

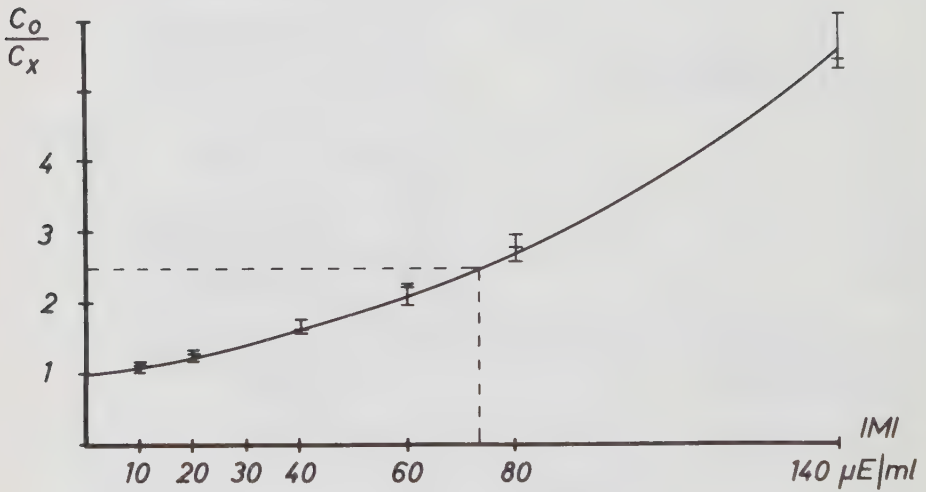


Abb. II: Insulin-Standard-Kurve, die nach bekannten Insulinkonzentrationen gezeichnet und zur Bestimmung unbekannter Proben herangezogen wird.

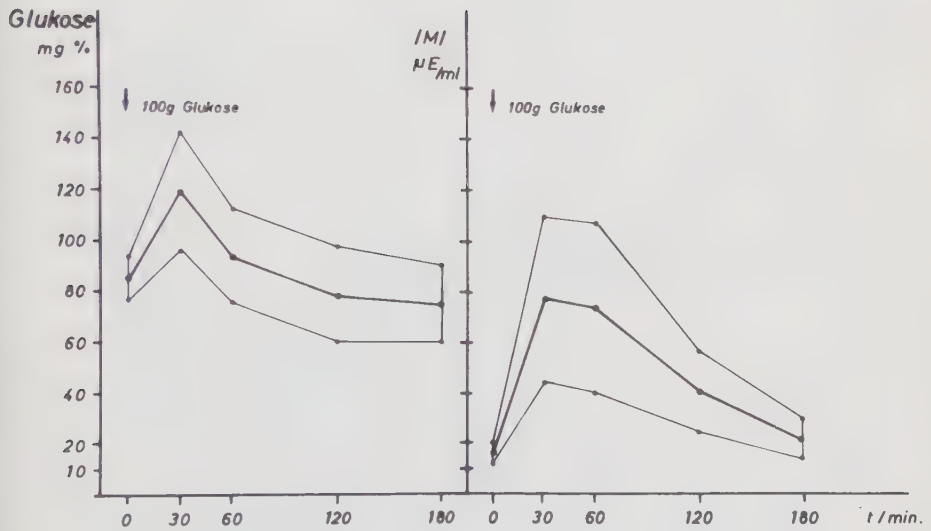


Abb. III: Blutglukose und immunologisch meßbares Insulin (IMI) im Serum bei oralem Glukose-Toleranz-Test (OGTT) mit 100 g Traubenzucker der Kontrollgruppe (n=13).

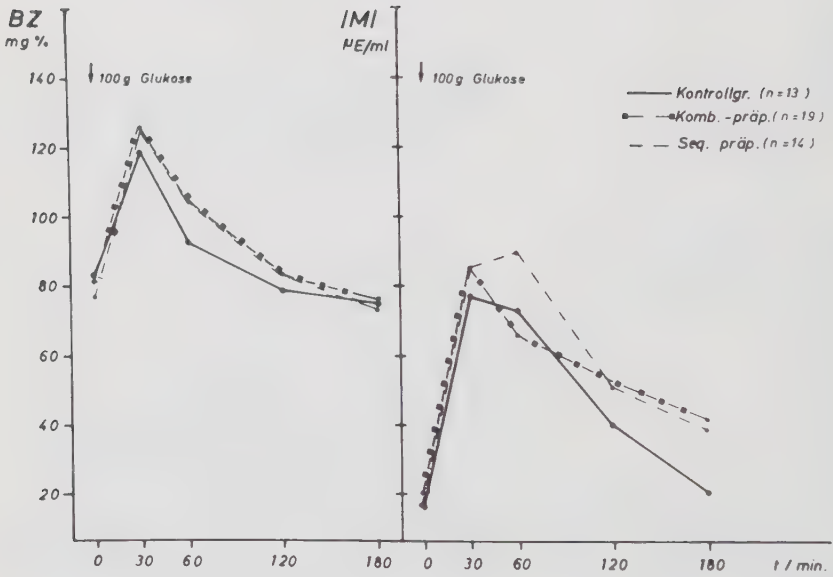


Abb.IV: Blutglukose und immunologisch meßbares Insulin (IMI) im Serum bei oralem Glukose-Toleranz-Test (OGTT) mit 100 g Traubenzucker der Kontrollgruppe, der Gruppe mit Kombinationspräparaten und der Gruppe mit Sequentialpräparaten.

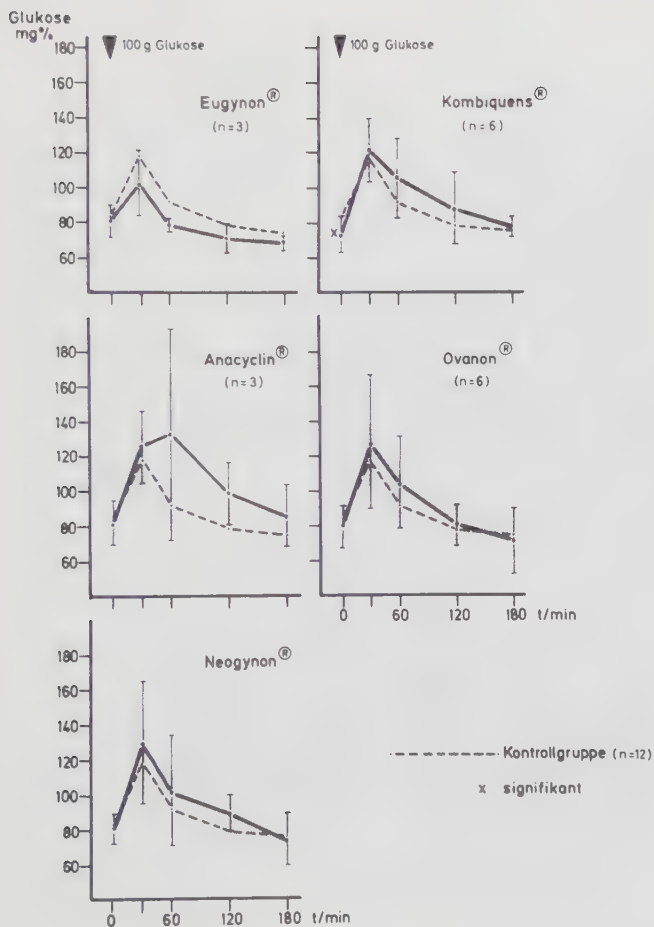


Abb.V: Blutglukose unter oraler Belastung mit 100 g Traubenzucker (Dextro - OGT^(R)) bei unterschiedlich zusammengesetzten antikonzeptionellen Steroiden.

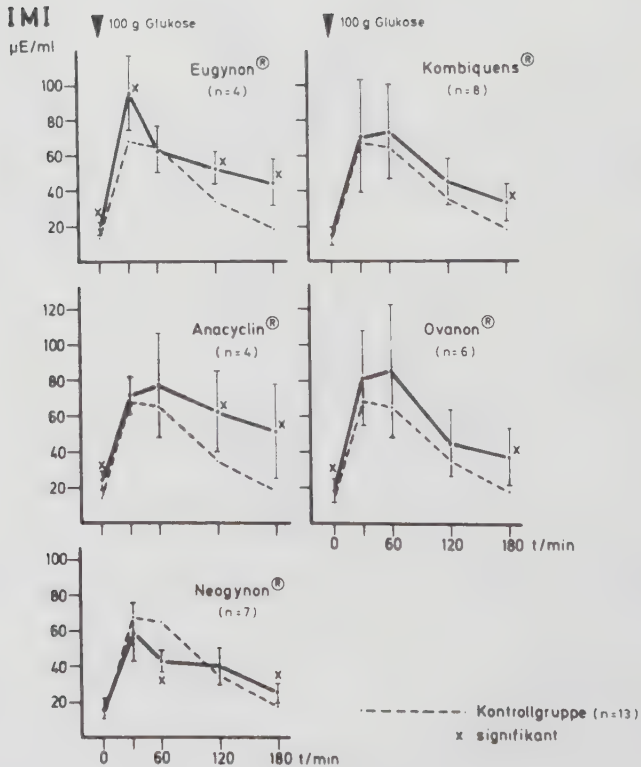


Abb. VI: Insulinsekretion (IMI) unter oraler Belastung mit 100 g Traubenzucker (Dextro-OGT^(R)) bei unterschiedlich zusammengesetzten antikonzeptionellen Steroiden.

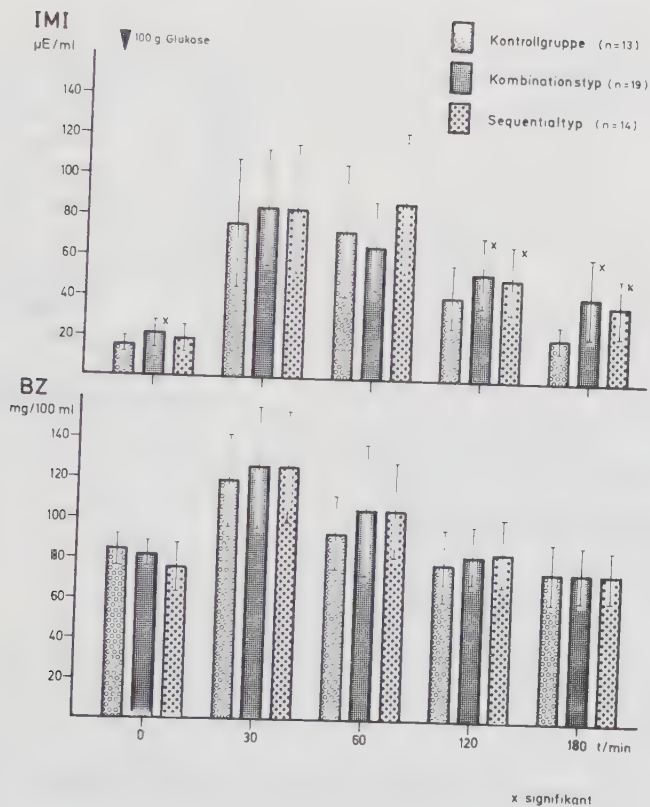
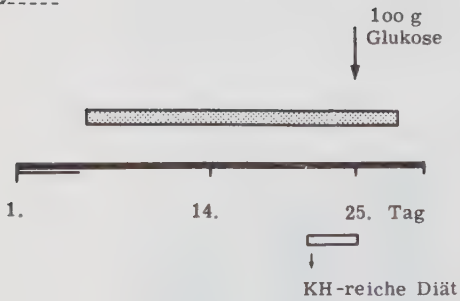


Abb. VII: Insulinsekretion (IMI) und Blutglukosewerte unter oraler Glukosebelastung (Dextro - OGT^(R)) bei Frauen mit oralen Ovulationshemmern unterschiedlichen Typs (Signifikanz liegt vor, wenn $p \leq 0,05$ ist).

VERSUCHSANORDNUNG

Zyklus



KOMBINATIONSTYP (n=15)

Anacyclin^(R)

Eugynon^(R)

Neogynon^(R)

Planovin^(R)

SEQUENTIALTYP (n=12)

Kombiquens^(R)

Ovanon^(R)

KONTROLLGRUPPE (n=13)

Abb. VIII: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

IV METHODEN

Bei Frauen, die regelmäßig Ovulationshemmer einnehmen, sollten im Rahmen einer oralen Glukosebelastung der Blutzucker und das Seruinsulin gemessen werden.

1.0.0. Patientengut

Für die Untersuchungen wurden nur Probandinnen mit folgenden Voraussetzungen berücksichtigt:

1. Alter: 20 - 30 Jahre;
2. Kein Übergewicht (nicht mehr als 10 % nach dem Broca-Index);
3. Kein Diabetes mellitus in der Familienanamnese;
4. Einnahmedauer der Ovulationshemmer länger als 3 Mon.;

Die Einteilung erfolgte in 3 Kollektive: (Tab.III,IV,V)

1. 10 - 15 Pat. mit sog. Einphasenhemmern (Komb.-Präp.);
2. 10 - 15 Pat. mit sog. Zweiphasenhemmern (Seq.-Präp.);
3. 7 - 10 Pat. ohne Ovulationshemmer (Kontrollgruppe).

Bei der Kontrollgruppe wurde darauf geachtet, daß Ovulationshemmer noch nie, oder aber länger als 12 Mon. nicht mehr eingenommen waren.

Eine Übersicht der oralen Antikonceptiva und deren Zusammensetzung, die von den Probandinnen dieser Untersuchungsreihen eingenommen wurden, stellt Tab.II dar.

2.0.0. Versuchsbedingungen

Die orale Glukosebelastung und die venöse Blutentnahme erfolgten in der zweiten Zyklushälfte am 25. Zyklustag.

1. Die Probandinnen sollten seit 12 Std. nüchtern sein und sich vor dem Belastungstest 3 Tage lang kohlenhydratreich ernährt haben.

2. Oraler Glukose-Toleranz-Test

Auf Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) führten wir einen oralen Glukose-Toleranz-Test mit 100 g resorbierbarer Glukose durch, der sich nach Meinung verschiedener Autoren (SISK et al., FÖRSTER u. Mitarb., CASTRO et al. (1970), SOKOLL et al. und HASLBECK et al. (1973) am besten für diagnostische Zwecke eignet, da erst bei dieser Belastung die Stimulierung zur Insulinsekretion ausreichend ist (Abb.VIII).

Es erfolgte eine orale Gabe von 400 ml eines Oligosaccharidgemisches definierter Zusammensetzung⁺.

3. Entnahme von je 5 ml venösen Blutes aus der vena cubitalis vor und 30, 60, 120, 180 Min. nach Glukosebelastung.
4. Blutglukosebestimmung im venösen Vollblut mit der GOD-Peridmethode.
5. Insulinbestimmung im Serum mit der radioimmunologischen Methode nach YALOW und BERSON.

+ Dextro - OGT^(R), Fa. Maizena GMBH, Hamburg

400 ml aromatisierter Saft enthalten:

18 g	Glukose (wasserfrei)
14 g	Maltose
12 g	Maltotriose
<u>56 g</u>	Höhere Oligosaccharid

entsprechend 100 g resorb. Glukose

3.O.C. Bestimmung der Blutglukose im venösen Vollblut

Die Blutglukose wurde nach der GOD-Peridmethode (Glukoseoxydase-Perid) in modifizierter Form nach WERNER, W. et al. im venösen Vollblut nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure bestimmt.

Lösungen⁺

Konzentration der Lsg. 1 (Standard):

9,1 mg Glukose/100 ml aqua bidest

Konzentration der Lsg. 2:

100 mM Phosphatpuffer, pH = 7,0

20 µg POD/ml; 100 µg GOD/ml;

1 mg ABTS/ml

Prinzip: Die Glukose wird durch das Enzym Glukoseoxydase zu Glukonolaktone oxydiert. Dieses geht in wässriger Lösung in



Das dabei freiwerdende Wasserstoffperoxyd dehydriert in Anwesenheit von Peroxydase ein chromogenes System, bestehend aus ABTS, wobei sich eine grün-bläuliche Farbe bildet:



Die Stärke der Farbbildung steht in direkter Proportion zur Glukose, die im registrierenden Photometer Eppendorf⁺⁺ bei einer Wellenlänge von $\lambda = 436 \text{ nm}$, einer Schichtdicke von $d = 1 \text{ cm}$ und 25° C gemessen wurde.

⁺ Biochenica Test Combination,
Fa. Boehringer Mannheim GmbH

⁺⁺ Fa. Hetheler u. Hinz, Hamburg

Testansatz:

	Leerwert	Standard	Probe
bidest. Wasser	0,1 ml	---	---
Lösung 1	---	0,1 ml	---
Überstand n. Enteiw.	---	---	0,1 ml
Lösung 2	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml

Nach 25 Min. wurde die Extinktion der Probe (E_{Probe}) und die Extinktion des Standards (E_{Standard}) gegen den Leerwert gemessen. Die Berechnung der Konzentration C des Blutzuckers im Blut erfolgte nach folgender Formel:

$$C = 100 \cdot \frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

4.0.0. Bestimmung des Seruminsulins (IMI) mit radioimmunologischer Methode nach YALOW und BERSON
Prinzip der Methode:

Diese Methode lehnt sich an ein ursprünglich von YALOW und BERSON beschriebenes Verfahren an, das durch HALES und RANDLE vereinfacht wurde.

Insulin läßt sich durch radioaktives Jod (^{131}Jod o. ^{125}Jod) markieren. Das Jod lagert sich dabei bevorzugt an Thyroxinreste, aber auch an die Phenylalaninreste des Insulins an. Durch diese geringen Veränderungen werden die Antigenwirkung und die biologische Aktivität des Insulins nicht wesentlich beeinflusst, zumindest wenn nicht mehr als

1 oder 2 Jodatome pro Molekül Insulin angelagert werden. Wenn man eine genau definierte Menge von Insulinantikörpern mit einer ebenfalls genau definierten Menge von markiertem Insulin versetzt, bildet sich in entsprechendem Verhältnis ein Komplex aus markiertem Insulin und Insulinantikörpern. Dabei handelt es sich um eine nicht sehr feste, noch dissoziierende Verbindung.

Durch anschließend hinzugefügtes, nicht markiertes Insulin oder insulinhaltiges Serum (Probe) wird markiertes Insulin aus der Antikörperbindung verdrängt. Die Menge des aus dem Antikörperkomplex verdrängten markierten Insulins ist ein Maß für das zugesetzte, nicht markierte Insulin; man muß nun noch den Antikörperkomplex vom freien Insulin trennen. Dies wird durch einen in IBR (Insulin-Bindungs-Reagenz) enthaltenen zweiten unspezifischen präzipitierenden Antikörper gegen Serumglobulin, der den Insulin-Insulinantikörperkomplex ausfällt, erreicht. Das Präzipitat wird dann z.B. durch Filtration von dem freibleibenden Insulin getrennt und seine Radioaktivität gemessen (s. Abb.I). Die Verminderung der Radioaktivität des abfiltrierten Niederschlages (Insulin-Insulinantikörperkomplex und Antikörper gegen Seruminsulin) ist ein Maß für das zu bestimmende Insulin, da dieses das markierte Insulin aus seinem Antigen-Antikörperkomplex verdrängt hat (FÖRSTER et al., QUABBE, H.J., HAUSMANN, L., MELANI et al.). In unserem Test wurde das Seruminsulin bestimmt mit einem "Insulin Immunoassay Kit"⁺, die ein durch einen zweiten Antikörper gefälltes Insulin-Bindungs-Reagenz (IBR), radiomarkiertes Insulin und standardisiertes Humaninsulin enthält.

⁺ The Radiochemical Centre, Amersham, Buckinghamshire, England

5.0.0. Arbeitsgänge

1. Reagenzien

- a. Insulin-Bindungsreagenz (IBR)
- b. ^{125}Jod -Insulin (Radiochemical Centre)
- c. Deionisiertes Wasser
- d. Puffer A
- e. Puffer B
- f. Puffer C

2. Arbeitsgänge

Herstellung der Pufferlösungen

a. Puffer A

Der Puffer A wird zur Verdünnung des Antiserums und des ^{125}Jod -Insulins benötigt und besteht aus:

$\text{Na H}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ -----	6,2 g
Natriumäthylmercurithiosalicylat -----	0,25 g
(Thiomersalat)	

Rinderalbuminpulver, reinst -----	5,0 g
(Behring)	

Deionisiertes Wasser ----- ad 1000,0 ml

Beide Salze werden einzeln gelöst, das Albumin oben aufgegeben. Mit ca. 20 ml 2n NaOH auf pH 7,4 einstellen. Aufbewahrung bei $2^\circ - 4^\circ \text{ C}$.

b. Puffer B

Der Puffer B dient zur Verdünnung des Insulin-standards und der Serumproben und enthält:

NaCl -----	9,0 g
Puffer A -----	ad 1000,0 ml

Aufbewahrung bei $2^\circ - 4^\circ \text{ C}$.

c. Puffer C

Dieser Puffer mit hoher Eiweißkonzentration dient der Waschung des Antikörperpräzipitats und besteht aus:

Rinderalbuminpulver -----	39,0 g
(Serva)	

Puffer A ----- ad 1000,0 ml

Der Puffer wird in Polyäthylenflaschen in 200 ml-Portionen bis zum Gebrauch eingefroren.

Herstellung der Insulinstandardlösungen

- a. Humaninsulin (gewöhnlich ca. 2 μ E, z.B. 1,92 μ E) wird in 2 - 3 ml Puffer gelöst und mit Puffer B auf 10 ml aufgefüllt. Die Lösung wird in einem Eisbecher aufbewahrt.
- b. Mit 1 ml Enzympipetten werden folgende Mengen in einen 5 ml Erlenmeierkolben pipettiert und mit Puffer B bis zur Marke (5 ml) aufgefüllt.

1.	0,25 ml,	entsprechen ca.	10 μ E/ml
2.	0,50 ml,	"	20 μ E/ml
3.	0,75 ml,	"	30 μ E/ml
4.	1,00 ml,	"	40 μ E/ml
5.	1,50 ml,	"	60 μ E/ml
6.	2,00 ml,	"	80 μ E/ml
7.	3,50 ml,	"	140 μ E/ml

Die Aufbewahrung dieser Lösungen erfolgt in einer mit Eis gefüllten Plastikwanne.

c. Insulin-Bindungs-Reagenz (IBR)

Das gefriergetrocknete Gemisch wird in einem Erlenmeierkolben mit 6 ml Aqua bidest. gelöst.

d. Regalständer mit 100 durchnummerierten Eppendorfgläsern:

100%	1-2	100 μ l	¹²⁵ J-Insulin + Filterpapier
LW (Waschwert)	3-6	100 μ l	Puffer A
		100 μ l	Puffer B
		100 μ l	¹²⁵ J-Insulin
oW (Zerowert)	7-10	100 μ l	Puffer B
		100 μ l	IBR
		100 μ l	¹²⁵ J-Insulin

Standards

1.	11-13	100 μ l	Standardlösung
2.	14-16	100 μ l	"
3.	17-19	100 μ l	"

u.s.w.

Kontrollwerte 37 - 39 100 μ l bekanntes Serum
Meßwerte 40 - 42 100 μ l zu messendes Serum
Es werden für jede Probe zu messendes Serum 3-fach Bestimmungen durchgeführt.

- e. 100 μ l IBR werden mit automatischer Pipette in alle Eppendorffgefäße gegeben (Ausnahmen: 100% und LW)
- f. 100 μ l Standardlösung bzw. zu messendes Serum werden mit automatischer Pipette in die Eppendorffgefäße gegeben. In LW und OW die entsprechenden Puffer (Einzelheiten siehe Ansatz (Punkt d)). Die Gefäße werden verschlossen und 6 Std. im Kühlschrank bei 2° - 4°C aufbewahrt.
- g. 125 Jod-Insulin wird mit Puffer A im Verhältnis 1 : 8 verdünnt.
z.B. 1,5 ml 125 Jod-Insulin : 10,5 ml Puffer A
- h. 100 μ l dieser Lösung wird mit automatischer Pipette in alle Eppendorffgefäße gegeben. Die Gefäße werden verschlossen und für 18 Std. im Kühlschrank bei 2° - 4°C inkubiert.

k. Filtration

Zur Gewinnung der Präzipitate aus den Eppendorffgefäßen bedient man sich der Mikrofiltration des Inhaltes durch einen Millipore-Zellulose-acetat-Filter. Das Filtriergerät (Vakuumflasche) mit Milliporefilterträger wird an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen.

Das Filterpapier wird in Puffer C (Petrischale in Eisbad) eingeweicht, dann mit feiner Pinzette auf den Filterträger gelegt. Mit einer Ansaugpipette gibt man die Lösung aus den Reaktionsgefäßen auf das Filterpapier und wäscht zweimal mit je 1 ml Puffer C nach (Puffer C in Eisbad). Das Filterpapier wird mit einer spitz gebogenen Pinzette abgehoben, zweimal gefaltet und in die entsprechenden Zählröhrchen gegeben.

1. Radioaktivitätsmessung

Die Radioaktivitätsmessung der Filter erfolgt in einem Flüssigkeits-Szintillationszähler.⁺

Berechnung der Ergebnisse:

Zählrate pro 2 Min., Subtraktion des Nulleffektes (Background) und Errechnung des Mittelwertes aus den Dreifachbestimmungen. In ein Koordinatensystem werden für jede der Standardinsulinkonzentrationen, die auf der x-Achse eingetragen werden, auf der y-Achse die diesen Werten entsprechenden, bei der Radioaktivitätsmessung ermittelten Werte eingetragen. Die Konzentrationen der unbekannten Proben können nun an der durch die Meßpunkte festgelegten Hyperbel abgelesen werden (Abb.II).

⁺ Flüssigkeits-Szintillationszähler (Tri-Carb-Modelle 3357 + 3380 der Packard Instrument GMBH, Frankfurt/Main)

6.0.0. Statistische Methoden

Zur Ermittlung der statistischen Werte wurden folgende Berechnung durchgeführt:

- a. Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$ Standardabweichungen

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$\bar{x}$ = Mittelwert
 s = Standardabweichung
 x = Nennwert

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d - x_i)^2}{n - 1}}$$

- b. Vergleich zweier Mittelwerte:

t = Test für zwei Stichproben

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}}$$

- c. Nach den Signifikanzschranken der Student-Verteilung liegt eine Signifikanz dann vor, wenn

$$p \leq 0,05 \quad (*)$$

$$p \leq 0,005 \quad (**)$$

V ERGEBNISSE

1.0.0. Blutglukosespiegel unter oraler Glukosebelastung bei Anwendung von antikonzeptionellen Steroiden unterschiedlichen Typs

Bei 39 normalgewichtigen, stoffwechselgesunden Frauen wurde vor und 30, 60, 120 und 180 Min. nach einer oralen Glukosebelastung mit 100 g resorbierbarer Glukose (Dextro^(R)-OGT) die Blutglukose enzymatisch mit der GOD-Perid-Methode bestimmt. Es erfolgte eine Einteilung in 3 Kollektive.

- a. Kontrollgruppe (Patientinnen ohne Ovulationshemmer)
- b. Gruppe der Patientinnen mit Komb.-Präparaten
- c. Gruppe der Patientinnen mit Seq.-Präparaten

1.1.0. Kontrollgruppe

Bei der Kontrollgruppe (n=12) folgte dem mittleren Wert der Nüchternblutglukose, der bei 84,0 mg% lag, ein steiler Anstieg im Anschluss an eine Glukosebelastung mit einem Maximum von 119,5 mg% nach 30 Min.. Nach einem kontinuierlichen Abfall, 93,5 mg% nach 60 Min. und 78,83 mg% nach 120 Min., wurde der Ausgangswert nach 180 Min. mit 75,16 mg% wieder unterschritten (Abb.III).

1.2.0. Kombinations-Präparate (Einhphasenhemmer)

Bei der Gruppe der Probandinnen mit Kombinationspräparaten (n=15) lag der mittlere Nü-Blutglukosespiegel mit 82,53 mg% um 1,5 mg% unter dem entsprechenden Wert der Kontrollgruppe.

Nach 30 Min. wurde die höchste Blutglukosekonzentration mit 126,4 mg% erreicht, die um durchschnittlich 6,9 mg% über dem Wert der entsprechenden Kontrollgruppe lag.

Nach einem kontinuierlichen, aber etwas verzögertem Abfall (105 mg% nach 60 Min. und 83,6 mg% nach 120 Min.) wurde der Ausgangswert nach 180 Min. auch bei dieser Gruppe mit 75,73 mg% wieder unterschritten (Abb.IV, VII). Eine statistisch signifikante Veränderung war nicht feststellbar.

Da eine Reihe der Probandinnen aus der Gruppe der Kombinations-Präparate dieselben Ovulationshemmer einnahmen, trafen wir eine weitere Unterteilung in die Gruppen der Probandinnen mit den Präparaten Neogynon^(R), Eugynon^(R) und Anacyclin^(R) (Tab.IV,VII).

1.2.1. Neogynon^(R)

Bei der Gruppe der Probandinnen mit dem Komb.-Präparat Neogynon^(R) (n=5) lag der mittlere Nü.-Blutglukosespiegel bei 82,8 mg%. Diesem Wert folgte ein steiler Anstieg mit einer Maximalkonzentration von 131,6 mg% nach 30 Min.. Nach kontinuierlichem Abfall (103,6 mg% nach 60 Min. und 89 mg% nach 120 Min.) wurde der Ausgangswert nach 180 Min. mit 75,2 mg% unterschritten (Abb.V).

1.2.2. Eugynon^(R)

Die Patientinnen, die das Präparat Eugynon^(R) (n=3) einnahmen, zeigten einen veränderten Blutglukosekonzentrationsverlauf dahingehend, daß alle Werte unter denen der entsprechenden Kontrollgruppe lagen (NBZ = 81 mg%, 105,0 mg% nach 30 Min., 79,0 mg% nach 60 Min., 72 mg% nach 120 Min., 67 mg% nach 180 Min.). Nach 60 Min. (79 mg% und nach 180 Min. (67 mg%) lagen sie signifikant niedriger (Abb.V).

1.2.3. Anacyclin^(R)

Erhöhte Blutglukosespiegel nach oraler Belastung fanden sich insbesondere unter Anwendung von Anacyclin^(R).

Die Nü.-Blutglukosekonzentration bei der Gruppe mit dem Präparat Anacyclin^(R) zeigte mit 82,66 mg% keine sichtbare Abweichung von dem entsprechenden Wert der Kontrollgruppe. Einem etwas verzögerten Anstieg (126 mg% nach 30 Min.) und einer höchsten Konzentration von 135 mg% nach 60 Min. folgte ein geringfügig verzögerter Abfall in die Nähe des Ausgangswertes (86 mg%). Diese Abweichungen der Mittelwerte von den entsprechenden Kontrollwerten waren jedoch so groß, daß signifikante Unterschiede nicht zu beobachten waren. (Abb.V)

1.3.0. Sequential-Präparate (Zweiphasenhemmer)

Einen parallelen Verlauf der Blutglukosekonzentrationskurve zur Gruppe der Komb.-Präparate konnten wir bei den Probandinnen mit Präparaten vom Sequentialtyp beobachten (NBZ = 76,83 mg%, 126,16 mg% nach 30 Min., 105,16 mg% nach 60 Min., 84,5 mg% nach 120 Min., 74,33 mg% nach 180 Min.). (Abb.IV, VII)

Im Unterschied zur Kontrollgruppe und der Gruppe der Kombinations-Präparate lag bei diesem Kollektiv der mittlere Nü.-Blutglukosespiegel niedriger (76,83 mg%).

1.3.1. Kombiquenz^(R)

Bei der Gruppe der Probandinnen, die das Präparat Kombiquenz^(R) einnahmen, lag der mittlere Nü.-Blutglukosespiegel mit 74,66 mg% um 9,34 mg% unter dem entsprechenden Wert der Kontrollgruppe (84 mg%). Dieser Unterschied war als statistisch signifikant anzusehen.

Die 30-, 60-, 120-, 180-Minutenwerte lagen im Bereich der Norm (123,66 mg% nach 30 Min., 106,33 mg% nach 60 Min., 88,66 mg% nach 120 Min., 77,66 mg% nach 180 Min.). Nach 180 Min. wurde der Ausgangswert von 74,66 mg% nicht unterschritten. (Abb.V)

1.3.2. Ovanon^(R)

Keine bemerkenswerten Veränderungen der Blutglukosekonzentration konnten wir bei der Gruppe der Probandinnen beobachten, die das Präparat Ovanon einnahmen. Der mittlere Nü.-Blutzucker lag bei 79 mg%. Einem steilen Anstieg auf 128,66 mg% nach 30 Min. folgte ein kontinuierlicher Abfall (104 mg% nach 60 Min., 80,3 mg% nach 120 Min.), der nach 180 Min. mit 71 mg% den Ausgangswert um 8 mg% unterschritt (Abb.V).

2.0.0. Insulinsekretion unter oraler Glukosebelastung bei Anwendung von antikonzeptionellen Steroiden unterschiedlichen Typs

2.1.0. Kontrollgruppe

Der mittlere Nü.-Insulinspiegel betrug bei der Kontrollgruppe (n=13) $15,12^{\mu\text{E}}/\text{ml}$. Nach der oralen Glukosebelastung erfolgte ein reflektorischer Anstieg der Insulinsekretion, dessen maximale Ausschüttung 30 Min. nach Glukosebelastung mit $77,08^{\mu\text{E}}/\text{ml}$ erreicht wurde.

Einem nur geringfügig erniedrigten Wert von $73,37^{\mu\text{E}}/\text{ml}$ nach 60 Min. folgte ein kontinuierlicher Abfall ($40,15^{\mu\text{E}}/\text{ml}$ nach 120 Min.) in die Nähe des Ausgangswertes nach 180 Min. mit $21,27^{\mu\text{E}}/\text{ml}$ (Abb.III). Dieser Ausgangswert wurde nicht mehr unterschritten.

2.2.0 Kombinationspräparate

Bei der Gruppe der Probandinnen mit den Kombinations-Präparaten (n=19) lag der mittlere Nü.-Insulinspiegel mit $21,52 \mu\text{E}/\text{ml}$ signifikant höher als der der entsprechenden Kontrollgruppe. Nach 30 Min. erreichte die reaktive Insulinsekretion ihre Maximalausschüttung mit $84,65 \mu\text{E}/\text{ml}$. Dem 60-Min.-Wert von $66,41 \mu\text{E}/\text{ml}$ folgte ein stark verzögerter Abfall, der nach 120 Min. mit $53,26 \mu\text{E}/\text{ml}$ und nach 180 Min. mit $42,07 \mu\text{E}/\text{ml}$ noch signifikant über den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe lag (Abb.IV,VII).

2.2.1. Neogynon^(R)

Bei den Probandinnen mit dem Kombinations-Präparat Neogynon^(R) (n=7) lag der mittlere Nü.-Insulinspiegel mit $17,21 \mu\text{E}/\text{ml}$ nur geringfügig über dem entsprechenden Wert der Kontrollgruppe. Einem Anstieg auf $65,14 \mu\text{E}/\text{ml}$ nach 30 Min. folgte ein signifikanter Abfall auf $48,58 \mu\text{E}/\text{ml}$ nach 60 Min.. Dieser Wert lag um $24,79 \mu\text{E}/\text{ml}$ unter dem entsprechenden Kontrollwert. Nach 180 Min. zeigte die Insulinsekretion mit $28,4 \mu\text{E}/\text{ml}$ jedoch eine deutliche Erhöhung. (Abb.VI)

2.2.2. Eugynon^(R)

Mit Ausnahme des 60 Min.-Wertes ($72,5 \mu\text{E}/\text{ml}$) lagen alle anderen Insulinwerte bei der Gruppe der Probandinnen mit Eugynon^(R) (n=4) signifikant über denen der Kontrollgruppe (Nü.-Insulinspiegel: $21,5 \mu\text{E}/\text{ml}$, nach 30 Min. $109,25 \mu\text{E}/\text{ml}$, nach 120 Min. $58,37 \mu\text{E}/\text{ml}$). Insbesondere wurde nach 180 Min. mit $50,62 \mu\text{E}/\text{ml}$ nicht die Nähe des Ausgangswertes erreicht. (Abb.VI)

2.2.3. Anacyclin^(R)

Eine signifikante Erhöhung des Nü.-Insulinspiegels ($26,87 \mu\text{E}/\text{ml}$) und eine signifikant erhöhte Insulinsekretion nach 120 Min. ($69,62 \mu\text{E}/\text{ml}$) und nach 180 Min. ($58,5 \mu\text{E}/\text{ml}$) konnten wir ebenso bei dem Kombinations-Präparat Anacyclin^(R) ($n=4$) beobachten (Abb.VI).

2.3.0. Sequential-Präparate

Der mittlere Nü.-Insulinspiegel lag bei der Gruppe der Probandinnen mit Sequential-Präparaten ($n=14$) mit $18,89 \mu\text{E}/\text{ml}$ um $3,75 \mu\text{E}/\text{ml}$ über dem entsprechenden Kontrollwert. Einem steilen Anstieg auf $84,53 \mu\text{E}/\text{ml}$ nach 30 Min. folgte eine maximale Insulinsekretion von $88,57 \mu\text{E}/\text{ml}$ nach 60 Min.. Nach einem verzögerten Abfall mit $51,07 \mu\text{E}/\text{ml}$ nach 120 Min. war die Insulinsekretion 180 Min. nach oraler Glukosebelastung mit $39,32 \mu\text{E}/\text{ml}$ noch signifikant erhöht (Abb.IV,VII).

2.3.1. Kombiquenz^(R)

Eine deutliche Erhöhung aller Insulinwerte (Nü.-Insulin: $16,56 \mu\text{E}/\text{ml}$, $80,31 \mu\text{E}/\text{ml}$ nach 30 Min., $82,42 \mu\text{E}/\text{ml}$ nach 60 Min., $50,56 \mu\text{E}/\text{ml}$ nach 120 Min.) konnten wir bei der Gruppe mit dem Präparat Kombiquenz^(R) ($n=8$) beobachten. Nach 180 Min. wurde der Ausgangswert nicht erreicht, sondern war mit $37,0 \mu\text{E}/\text{ml}$ noch signifikant erhöht. (Abb.VI)

2.3.2. Ovanon^(R)

Ebenfalls deutlich erhöhte Insulinwerte fanden wir bei der Gruppe der Probandinnen mit dem Präparat Ovanon^(R)

($n=6$). Sowohl der Nü.-Insulinspiegel ($21,91 \mu\text{E}/\text{ml}$) als auch der 180-Minutenwert mit $42,41 \mu\text{E}/\text{ml}$ zeigten eine signifikante Erhöhung (Abb.VI).

VI DISKUSSION

1.0.0. Wirkungsmechanismus und Bedeutung des Insulins auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Als ein lebenswichtiger Vorgang ist die Aufrechterhaltung der Glukosekonzentration im Blut anzusehen. Die durch Glukoseaufnahme oder Hormone hervorgerufene Hyperglykämie galt bis vor kurzem als einziger Stimulus der Freisetzung von Insulin durch die β -Zellen des Pankreas. In den letzten Jahren konnte durch Experimente am Hund und auch bei Menschen gezeigt werden, daß, unabhängig vom Plasma-Glukosespiegel, auch das Sekretin, Serotonin, Pankreozymin, Glucagon und Gastrin die Insulinsekretion anregen können, wobei Serotonin und Gastrin die Insulinabgabe isolierter Pankreasabschnitte anregen (PFEIFFER, RAPTIS 1968, MEHNERT 1972).

Die Wirkung des Insulins bei parenteraler Zufuhr besteht zunächst in einer Steigerung der Permeabilität der Zellmembran für Glukose aus dem Blut in die Zelle und ihrer Verwertung im Zellstoffwechsel, vornehmlich im Gewebe mit dem größten Glukoseverbrauch, den Skelettmuskelfasern. Weiterhin steigert das Insulin die Glukoseverwertung durch a) Förderung der Glukoseoxydation, b) Förderung der Glykogenbildung aus Glukose. Beides führt zu einer Senkung des Blutglukosespiegels. Eine ebenso große Bedeutung des Insulins besteht in der Förderung der Eiweiß- und Fettsynthese in der Leber, für die Glukose verbraucht wird.

Bei Insulinmangel ist die Glukoseverwertung gestört, der Blutzuckerspiegel steigt über die Norm an (Hyperglykämie). Zucker tritt in den Harn über (Glukosurie).

Der Einbau der aus dem normalen Eiweißabbau stammenden Aminosäuren in neue Eiweißmoleküle findet nicht statt; die Aminosäuren verlassen die Zellen und werden in der Leber in den Kohlenhydratstoffwechsel eingeschleust. Somit entsteht Glukose, die von der Leber dauernd in das Blut abgegeben wird. Gleichzeitig ist der Fettstoffwechsel insofern gestört, daß aus Fettsäuren Glukose neu entsteht (Glukoneogenese), andererseits Fettsäuren zu Ketonkörpern (Acetessigsäure, β -Hydroxybuttersäure) umgewandelt werden (HAMPERL, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Berlin 1966, S. 394 ff).

2.0.0. Verhalten der Blutglukose und die Dynamik der Insulinsekretion unter oraler Glukosebelastung

MEHNERT und Mitarbeiter (1972) beschrieben die Glukose-Insulin-Homöostase als einen Regelkreis, in dem die Blutglukosekonzentration als Regelgröße fungiert, die β -Zellen der Langerhansschen Inseln den Regler darstellen. Dem Regler obliegt die Aufgabe, die Blutglukosekonzentration nicht auf zu hohe Werte ansteigen zu lassen. Unter physiologischen Bedingungen soll eine Störung nur aus dem Intestinaltrakt zu erwarten sein. Als Störgröße wird die resorbierte Glukose bezeichnet (s. Abb. IX).

(Glukoseresorption)

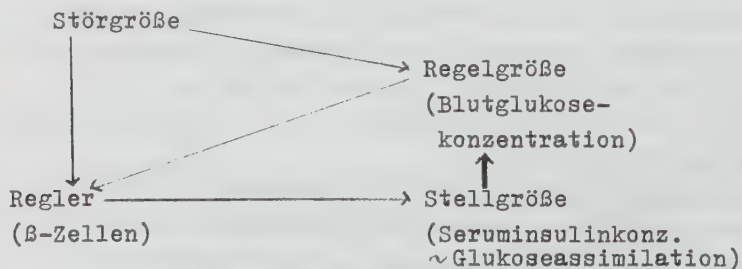


Abb. IX: Schematische Darstellung der Glukose-Insulin-Homöostase in Form eines Regelkreises (nach MEHNERT und Mitarbeiter)

"Als pathologische Kohlenhydrattoleranz bezeichnet man im allgemeinen die Unfähigkeit des Organismus, Glukose zu verwerten oder aus dem Blut zu eliminieren."
(v. HATTINGBERG et al. 1970).

Unter normalen Bedingungen erfolgt bei gesunden Menschen nach einer oralen Glukosebelastung ein Anstieg der Blutglukose mit einem Maximum zwischen 30 und 60 Min. (BAGDADE et al. 1967, BUCHANAN u. MC KIDDIE 1967, REAVEN u. MILLER 1968, JØRGENSEN, K.R. 1969, JOHANSON, K. 1972); der anschließende kontinuierliche Abfall hat nach 180 Min. den Ausgangswert unterschritten (REAVEN u. MILLER 1968).

Der reflektorisch erfolgende Anstieg des Seruminsulins mit einem Ausgangswert von $22 \pm 10 \text{ }^{\mu}\text{U/ml}$ (MELANI, DITSCHUNEIT et al. 1965) erreicht sein Maximum zwischen 30 und 60 Minuten (REAVEN u. MILLER 1968, MELANI et al. 1965, FLOYD, J.C. 1969, JØRGENSEN 1969 und JOHANSON 1972), dem ein geradliniger Abfall in die Nähe des Ausgangswertes nach 150-180 Min. folgt (JØRGENSEN 1969, REAVEN u. MILLER 1968).

Bei prädiabetischen Patienten fand sich für die Blutglukose ein ähnliches Verhalten wie bei gesunden Personen, jedoch erreichte die Glukose nach 3 Std. nicht den Ausgangswert, sondern lag sichtbar höher (REAVEN u. MILLER 1968 und JOHANSON 1972).

Im Gegensatz hierzu zeigte der Insulinspiegel deutliche Unterschiede: Dem durchschnittlichen Nü.-Insulinspiegel, der bei diabetischen Menschen in ähnlicher Höhe lag wie bei Nichtdiabetikern (FLOYD et al. 1969, REAVEN et al. 1971, SERANO-RIOS 1973), folgte eine Verzögerung des initialen Plasma-Insulinanstiegs mit einer maximalen Ausschüttung zwischen 90 und 120 Min. (BAGDADE et al. 1967,

REAVEN u. MILLER 1968, KIPNIS, D.M. 1969, JØRGENSEN, K. 1969, REAVEN et al. 1971) und ein verzögerter Abfall, der nach 3 Std. nicht den Ausgangswert erreichte, sondern deutlich höher lag (REAVEN et al. 1968 u. 1971, JOHANSON, K. 1972, SERANO-RIOS 1973).

Die sekretorische Insulinreaktion auf eine orale Glukosebelastung ist beim typisch leichten Diabetes mellitus des Erwachsenen im allgemeinen charakterisiert durch:

1. eine Verzögerung des initialen Plasma-Insulinanstiegs;
2. einen höchsten Plasma-Insulinspiegel ("peak"), der häufig höher liegt als bei gesunden Personen;
3. eine sog. "totale sekretorische Insulinreaktion", die, bei Zugrundelegung der "Plasma-Insulin-Response-Kurve", signifikant größer ist als beim Gesunden (KIPNIS, D.M. 1969).

Hyperinsulinismus wurde oft bei normgewichtigen, leichten Diabetesfällen beobachtet, bezogen auf einen Insulinantagonismus, wie er aus dem Vorliegen einer Hyperglykämie und anhaltender Stimulation der Insulinsekretion resultiert (KIPNIS, D.M. 1969) und sollte als Charakteristikum der Verdächtigkeit auf das Vorhandensein eines leichten Diabetes mellitus dienen (JØRGENSEN, K.R. 1969).

3.0.0. Verhalten der Blutglukose unter oraler Glukosebelastung bei Anwendung von Ovulationshemmer unterschiedlichen Typs

Der Einfluß der in den oralen Antikonceptiva enthaltenen Hormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Insulinsekretion wurde nach den Beobachtungen von WAINE et al. (1963) lebhaft diskutiert.

Nach einer Kurzzeitbehandlung mit einem Kombinations-Präparat (1-6 Mon.) beschrieben SPELLACY et al. (1966) eine Erhöhung der Blutglukose und des Insulinspiegels, HALLING und Mitarbeiter (1967) fanden eine 40%-ige Abweichung des 2-Std.-Wertes der Blutglukose, sie bezeichneten die Kohlenhydrat-Intoleranz jedoch als reversibel. Eine verzögerte Glukoseassimilation nach i.v. GTT, eine pathologische Glukosekurve nach OGTT und erhöhte Insulinwerte beobachteten HILLMER et al. (1968). GERHARDS u. Mitarb. (1973) untersuchten 19 gesunde, junge Frauen, denen über 4 Mon. ein Kombinations-Präparat verabreicht worden war, und beschrieben eine signifikante Veränderung des Blutglukoseverlaufs im Sinne einer verminderten Glukose-Toleranz wie auch eine Veränderung der Insulinsekretion, die 30 Min. nach Glukosebelastung signifikant niedriger und 120 Min. danach signifikant höher lag. Diese Veränderung wurde im Sinne einer Verzögerung der Insulinsekretion nach Glukosegabe interpretiert. Von einer Erhöhung der Blutglukose und des Seruminsulins im frühen Einnahmestadium sprachen JAVIER et al. (1968); gleichzeitig beobachteten sie einen Abfall der Insulinsekretion und eine weitere Beeinträchtigung der Glukosetoleranz nach längerer Einnahmedauer und schlossen daraus, daß das Pankreas auf die Hyperglykämie nicht mehr reagiere.

Einen vorübergehend diabetogenen Effekt nach Behandlung mit einem Kombinations-Präparat konstatierte PEHRSON, S.L. (1970), der nach 1 Monat geringfügig, nach 6 Mon. statistisch signifikant und nach 12 Mon. praktisch wieder unbedeutend war.

Im Gegensatz zu Publikationen von BESCH et al. (1965), DI PAOLA et al. (1968) und TERPSTRA et al. (1969) konnten wir keine signifikanten Veränderungen des Nü.-Blutzuckers sowohl bei Einphasen-Präparaten als auch bei Zweiphasen-Präparaten beobachten. Diese Beobachtungen wurden durch Untersuchungen von Arbeitsgruppen um WYNN (1966), PETERSON (1966), SPELLACY (1966), PYÖRÄLÄ (1967), PI-SUNYER (1968), STARUP (1968), WYNN (1969), SPELLACY (1968, 1970, 1971), NIELSEN (1972) und RAITH (1973) unterstützt.

Ebenso konnten wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren (FRERICHS et al. (1966), BOTTERMANN et al. (1967), PYÖRÄLÄ et al. (1967), YEN et al., TAYLER und KASS, PI-SUNYER, STARUP, KALKHOFF und SPELLACY (1968), VERMEULEN et al. (1970), SPELLACY et al. (1970), PEHRSON (1970), SPELLACY (1971) und NIELSEN (1972)) keine signifikanten Änderungen der Blutglukose-Werte nach einem oralen Glukose-Toleranz-Test feststellen.

Da die Blutglukosespiegel unter Medikation sowohl von Kombinations-Präparaten als auch von Sequential-Präparaten im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe nicht signifikant verändert waren, kann eine verzögerte Glukoseresorption durch den Intestinaltrakt ausgeschlossen werden.

4.0.0. Dynamik der Insulinsekretion unter oraler Glukosebelastung bei Anwendung von Ovulationshemmern unterschiedlichen Typs.

Veränderungen der Insulinsekretion unter dem Einfluß von Ovulationshemmern wurden durch eine Anzahl von Publikationen demonstriert.

In Übereinstimmung mit Beobachtungen anderer Autoren (s.u.) konnten wir feststellen, daß die Insulinsekretion unter dem Einfluß von Kombinations- und Sequential-Präparaten signifikant verändert wurde im Vergleich zu einer entsprechenden Kontrollgruppe.

Eindrucksvoll erschienen uns die Veränderungen der Insulinsekretion nach längerer Einnahme von Ovulationshemmern und oraler Glukosebelastung. Bei der Gruppe der Kombinations-Präparate war der Nü.-Insulinspiegel signifikant erhöht gegenüber der altersentsprechenden Kontrollgruppe, was wir unter Medikation von Sequential-Präparaten nicht feststellen konnten. 30 und 60 Minuten nach Belastung konnten keine Unterschiede zur Kontrollgruppe beobachtet werden, nur wurde die maximale Insulinausschüttung bei den Einphasen-Präparaten nach 30 Min., die der Zweiphasen-Präparate nach 60 Min. erreicht. Nach 120 und 180 Min. jedoch fand sich in beiden Gruppen noch eine signifikante Erhöhung des Seruminsulins, obwohl der Blutglukosespiegel zu diesen Zeitpunkten keinen Unterschied zu der entsprechenden Kontrollgruppe aufwies.

Obwohl die Aussagen über den Einfluß oraler Antikonzep-tiva auf die Insulinsekretion sehr unterschiedlich sind, scheint doch eine gewisse Übereinstimmung darin zu be-

stehen, daß der Plasmainsulinspiegel höher liegt bei den Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen. Während WYNN u. DOAR (1969) und NIELSEN (1972) keine Veränderungen des Nü.-Insulinspiegels nach Medikation eines Kombinations-Präparates beobachteten, fand sich bei unseren Untersuchungen bei der Gruppe der Einphasenhemmer eine signifikante Erhöhung dieses Wertes. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen TERPSTRA et al. (1969), VERMEULEN u. Mitarb. (1970) und SPELLACY et al. (1971).

Bei der Gruppe der Zweiphasen-Präparate konnten wir diese Beobachtung nicht machen, obgleich SPELLACY et al. (1968) von einem signifikant erhöhten Nü.-Insulinspiegel nach 6-monatiger Behandlung mit einem Zweiphasen-Präparat berichtete.

Wie auch PI-SUNYER und OSTER (1968) fanden wir eine geringfügige Erhöhung der Insulinwerte beider Gruppen 30 Min. nach oralem GTT. Bei der Gruppe der Einphasen-Präparate wurde die maximale Insulinausschüttung nach 30 Min. erreicht, bei der Gruppe der Zweiphasen-Präparate war dies erst nach 60 Min. der Fall. In beiden Gruppen konnte jedoch keine signifikante Veränderung dieser Werte im Vergleich zu der altersentsprechenden Kontrollgruppe festgestellt werden. STARUP, DATE, DECKERT (1968) konnten keine signifikante Veränderung des Serum-Insulinspiegels nach Behandlung mit Kombinations-Präparaten, SPELLACY, BUHI und BENDEL (1970) keine Erhöhung des Insulinspiegels nach einem Jahr regelmäßiger Einnahme eines Zweiphasen-Präparates beobachten. Einen geringfügigen Anstieg des Serum-Insulinspiegels konstatierten ebenfalls PI-SUNYER und OSTER (1968) und NIELSEN, F.H. (1972) nach einer Kurzzeitbehandlung (1-5 Mon.) mit einem Kombinations-Präparat.

Zu entgegengesetzten Ergebnissen kamen YEN und VELA (1968), die eine signifikante Erhöhung des Insulinspiegels 30 Min. nach oraler und i.v. Glukosebelastung bei Ein- und Zweiphasen-Präparaten feststellten; KALKHOFF et al. (1968) beobachteten eine sichtbare Erhöhung der Insulinausschüttung mit einem Maximum nach 30 und 60 Minuten. Eine signifikante Erhöhung des 60-Min.-Wertes beschrieben SPELLACY et al. (1969) nach 24-monatiger Behandlung mit einem Kombinations-Präparat; ebenso wurden die 60-Min.-Werte des Serumglukosespiegels durch eine Arbeitsgruppe um PHILLIPS (1973) höher angegeben bei Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen. Eine Erhöhung des Nü.-Insulinspiegels und aller nachfolgenden Werte nach 12-16-monatiger Medikation sowohl mit Einphasen- als auch mit Zweiphasenhemmern wurde von VERMEULEN et al. (1970) beschrieben.

Einen verzögerten Anstieg des Serum-Insulinspiegels konnten wir nicht feststellen, wohl aber einen stark verzögerten Abfall in beiden Gruppen. Bei den Einphasen-Präparaten war die Serum-Insulinsekretion 120 und 180 Min. nach Glukosebelastung noch signifikant erhöht, bei den Zweiphasen-Präparaten der 120-Min.-Wert stark und der 180-Min.-Wert noch signifikant erhöht. Ähnliche Beobachtungen machten SPELLACY et al. (1970), die sowohl bei der Gruppe mit Einphasen-Präparaten als auch mit Zweiphasen-Präparaten einen verzögerten Abfall der Insulinsekretion beschrieben. Die Ausgangswerte wurden nach 180 Min.

nicht erreicht, sondern waren noch signifikant erhöht. Eine signifikante Erhöhung des Plasma-Insulinspiegels mit Ausnahme des 60-Min.-Wertes konstatierten SPELLACY u. Mitarb. (1971) und eine Arbeitsgruppe um GERHARDS (1973) fand ebenfalls eine signifikante Erhöhung des Seruminsulinspiegels 120 Minuten nach Glukosebelastung.

Von einer Normalisierung der Insulinsekretion nach längerer Behandlung berichteten WYNN und DOAR (1969); SPELLACY et al. (1969) fanden keine nennenswerten Veränderungen der Blutglukose und des Seruminsulins nach 3 Jahren regelmäßiger Einnahme eines Kombinations-Präparates. Keine Insulin-erhöhung und keine Glukosetoleranzverminderung nach 1 Jahr Behandlung mit einem Sequential-Präparat beschrieben SPELLACY, BUHI und BENDEL (1970).

SPELLACY et al. (1968) berichteten bei 31 Frauen, die länger als 6 Jahre ein Zweiphasen-Präparat und bei 31 Frauen, die länger als 8 Jahre ein Einphasen-Präparat eingenommen hatten, von einer Glukosetoleranzverminderung und einer verstärkten Insulinsekretion, während SPELLACY et al. (1968) nach 6-monatiger Medikation eines Zweiphasenhemmers und VERMEULEN u. Mitarb. (1970) nach 1-1 1/2-jähriger Behandlung mit Ein- und Zweiphasenhemmern eine erhöhte Insulinsekretion, aber keine größere Beeinflussung der Blutglukose beobachteten.

In unseren Untersuchungen konnten wir keine signifikante Veränderung der Blutglukose, wohl aber eine Erhöhung und einen signifikant verzögerten Abfall der Insulinsekretion feststellen.

Diese Veränderungen der Insulinsekretion ließen sich sowohl bei Frauen mit Präparaten vom Kombinations-
typ als auch vom Sequentialtyp nachweisen. Ausge-
prägt waren diese Veränderungen bei den Präparaten
Eugynon^(R) und Anacyclin^(R), die als Gestagenan-
teil ein 19-Nor-Testosteronderivat enthalten.

Probandinnen mit den Kombinations-Präparaten Eugy-
non^(R) (0,5 mg Norgestrel und 0,05 mg Äthinylöstra-
diol) und Anacyclin^(R) (1 mg Lynestrenol und 0,1 mg
Mestranol) zeigten z.B. signifikant höhere Insulin-
werte im OGTT als die mit Neogynon^(R) (0,25 mg
Norgestrel und 0,05 mg Äthinylöstradiol).

Welche der beiden Hormonkomponenten, die Östrogene
oder die Gestagene, diese Veränderungen hervorrufen
könnten, wurde in verschiedenen Arbeiten diskutiert.

Der Einfluß der Östrogene auf die Insulinsekretion
wurde in geringerem Umfang untersucht. JAVIER, HULSE
und GERSHBERG (1965) konnten keine Änderung der In-
sulinsekretion nach Behandlung mit Mestranol fest-
stellen, während SPELLACY und Mitarbeiter (1972)
von einem signifikanten Abfall des 2-Std.-Insulinwer-
tes nach Mestranolbehandlung sprachen.

COSTRINI und KALKHOFF (1971) und HAGER et al. (1972)
führten Untersuchungen bei Ratten nach kombinierten
Östrogen-Progesterongaben durch und berichteten über
eine erhöhte Insulinsekretion im Vergleich zu einer
nichtbehandelten Kontrollgruppe. Sie vermuteten in
diesem Anstieg der Insulinsekretion eine Hypertrophie
der Inselzellen aufgrund dauernder Hormongaben.

Eine mehr oder weniger große Verminderung der Glukosetoleranz nach Behandlung mit einem Kombinations-Präparat (Norethinodrel und Mestranol) bei Ratten beobachteten KRÄMER u. Mitarb. (1969), während HAGER et al. (1972) eine erhöhte Insulinsekretion nach kombinierten Progesteron- Östrogengaben bei isolierten Pankreasinseln von Ratten konstatierten.

BECK u. Mitarb. (1971) konnten durch Östriol- und Östradiolzusatz bei Affen, die mit Progesteron vorbehandelt waren, keinen signifikanten Unterschied der Insulinsekretion nach Glukosebelastung feststellen, berichteten jedoch über eine Erhöhung des Nüchternblutzuckers (NBZ) und des entsprechenden Insulinwertes nach Östradiol-Progesteronbehandlung. Sie schlossen daraus auf eine unterschiedliche Wirkung dieser beiden Östrogene auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Insulinsekretion und nahmen an, daß Östriol die diabetogene Wirkung des Progesterons während der ersten Schwangerschaftsmonate ändere.

Untersuchungen und Therapien mit Östrogenen beim Menschen führten zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. Über eine Verschlechterung der Glukosetoleranz bei 40 % der mit Mestranol behandelten Frauen nach oralen oder i.v. Glukosetoleranztest berichteten JAVIER, HULSE, GERSHBERG (1965), BUCHLER und WARREN (1966) bei 73 % der Frauen nach 30-tägiger Behandlung mit Enovid (diethylstilbestrol), PYÖRÄLÄ et al. (1967) nach Äthinylöstradiolbehandlung und i.v. GTT, GOLDMANN und OVADIA (1969) und GOW und MAC GILLIVRAY (1971) bei 76 % der mit Mestranol behandelten Frauen.

Über 2 abnorme Glukosetoleranzkurven bei Frauen, die nach Einnahme des Kombinations-Präparates "Metrulen" mit Mestranol behandelt wurden, berichteten HALLING et al. (1967).

BECK (1970) berichtete über einen sichtbaren Anstieg der Insulinsekretion bei Rhesusaffen, die nach täglicher Behandlung mit 5 mg Progesteron über 3 Wochen einem i.v. GTT unterworfen wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Arbeitsgruppe um HAGER (1972), die ihre Versuche an isolierten Pankreas-Inseln von Ratten durchführten. Eine Verschlechterung der OGT nach Norethynodrel beschrieben LEI et al. (1972) bei jungen Ratten. Einen sichtbaren Abfall der Blutglukosekonzentration und der Insulinsekretion nach oralen und intravenösen Glukosetoleranztesten beschrieben ADAMS und WYNN (1972) bei 54,7 % der Frauen, die täglich Megestrolazetat in Form von Östrogen-Progesteron-Kontrazeptiva erhielten. Sie konnten jedoch keinen Unterschied in der Blutglukosekonzentration und der Insulinsekretion bei 83,7 % der Probandinnen feststellen, die mit nur 0,5 mg Megestrolazetat behandelt wurden.

Zu entgegengesetzten Ergebnissen kamen BECK und WELLS (1970), die eine verstärkte Insulinsekretion nach einem i.v. GTT und vorheriger Gabe mit Chlormadinon und Norethynodrel konstatierten, KALKHOFF et al. (1970) nach täglicher i.m. Injektion von 300 - 400 mg Progesteron über 6 Tage, SPELLACY (1970) nach Medroxyprogesteron-azetat über 6 Monate und OGTT, SPELLACY (1972) nach Medroxyprogesteron-azetat i.m. über 12 Monate und OGTT, SPELLACY (1972) nach Ethinodiol-diazetat (0,25 mg täglich) über 6 Monate und OGTT.

Eine nur geringfügige Abweichung der Insulinsekretion, aber eine signifikante Erhöhung des 2-Std.-Wertes beschrieben SPELLACY et al. (1973) nach 6-monatiger täglicher Gabe von 0,5 mg Megestrol-azetat und OGTT.

Über geringfügige Abweichungen der Blutglukosekonzentration berichtete SPELLACY (1973) nach 6-monatiger Behandlung mit Megestrol-azetat, während er eine signifikante Erhöhung der Blutglukosekonzentration und des Serum-Insulinspiegels nach 6-monatiger Behandlung mit Norethindron (1973) und OGTT feststellte.

Die Beobachtungen über eine durch Gestagene hervorgerufene erhöhte Insulinsekretion nach einem Glukosebelastungstest, wie sie von BECK und WELLS (1970) nach vorheriger Gabe von Chlormadinon und Norethindrel, von KALKHOFF und Mitarb. (1970) nach täglicher intramuskulärer Injektion von 300 - 400 mg Progesteron beschrieben wurden, ließ die Frage stellen, ob die in den oralen Antikonzeptiva enthaltenen synthetischen Gestagene einen ähnlichen Effekt ausüben könnten. Die folgenden Publikationen von SPELLACY et al. (1970) (Medroxyprogesteron-azetat über 6 Monate), SPELLACY und Mitarb. (1972) (Medroxyprogesteron-azetat über 12 Mon.) und SPELLACY et al. (1972) (Ethinodiol-diazetat über 6 Monate) ließen weitere Einblicke in die Stoffwechselwirkungen der Gestagene im Organismus zu. Nach 6-monatiger täglicher Gabe von 0,5 mg Megestrol-azetat und anschließend OGTT konstatierten SPELLACY et al. (1973) eine signifikante Erhöhung des 120-Minutenwertes der Insulinsekretion.

Da unsere Probandinnen mit den Kombinations-Präparaten Eugynon^(R) und Anacyclin^(R) gegenüber denen mit Neogynon^(R) signifikant höhere Insulinwerte zeigen, vermuten wir eine stärkere insulinogene Wirkung der Gestagene, denn das Präparat Eugynon^(R) enthält dieselbe Östrogendosis, aber die doppelte Menge des entsprechenden Gestagens. Ein ähnlicher Sachverhalt findet sich bei den von unseren Probandinnen eingenommenen Antikonzeptiva vom Sequentialtyp. Nicht der Typ des Ovulationshemmers, sondern die Dauer der Einnahme wie auch die Art und die Menge der Östrogen- und Progesteronabkömmlinge scheinen für diese Veränderungen eine gewisse Verantwortlichkeit zu zeigen (SPELLACY 1969, VERMEULEN et al. 1970).

Es kann jedoch angenommen werden, daß die beschriebenen Stoffwechselveränderungen nach Medikation oraler Antikonzeptiva durch ein Ineinandergreifen der Eigenschaften von Östrogenen und Gestagenen hervorgerufen werden. YEN und VELA (1968) ziehen eine Beeinflussung der Insulinsekretion durch das Human Growth Hormone (HGH) in Betracht und konstatierten: "Wenn HGH einen peripheren Anti-insulineffekt bewirkt, dann kann die erhöhte Insulinsekretion als ein Kompensationsmechanismus wahrscheinlich die normale GTT erklären."

Ob es durch Einnahme oraler Antikonzeptiva zum Auftreten einer Resistenz gegenüber Insulin in der Peripherie kommen kann, wird zur Zeit diskutiert. Die unauffällige Kohlenhydrat-Toleranz ist erklärbar, solange diese periphere Resistenz durch eine erhöhte Insulinsekretion kompensiert wird.

VII ZUSAMMENFASSUNG

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu untersuchen, ob bei Frauen, die regelmäßig und mindestens über einen Zeitraum von 3 Monaten (4-43 Mon.) orale Antikonzeptiva einnehmen, im Rahmen einer oralen Glukosebelastung Veränderungen der Glukosetoleranz und der Insulinsekretion auftreten.

Bei 46 normalgewichtigen und stoffwechselgesunden Frauen in einem Alter von 20-30 Jahren wurden im Rahmen einer oralen Glukosebelastung mit 100 g resorbierbarer Glukose (Dextro^(R) OGT) die Beeinflussung der Glukosetoleranz und der Insulinsekretion unter Medikation unterschiedlich zusammengesetzter hormonaler Kontrazeptiva untersucht.

Es erfolgte eine Unterteilung in drei Kollektive:

- a. Kontrollgruppe ohne Antikonzeptiva (n=13);
- b. Gruppe der Kontrazeptiva vom Kombinationstyp (n=19);
- c. Gruppe der Kontrazeptiva vom Sequentialtyp (n=14).

Die Blutentnahme erfolgte vor und nach 30, 60, 120, 180 Min. nach Glukosegabe.

Die Blutglukose wurde nach der GOD-Perid-Methode (Glukoseoxydase-Perid) und das immunologisch meßbare Insulin (IMI) mit der radioimmunologischen Methode nach YALOW und BERSON bestimmt.

Frauen mit unterschiedlichen Ovulationshemmern (s. Abb. VII) zeigten am 25. Zyklustag nach Gabe von 100 g Glukose (Dextro^(R) OGT) signifikant höhere Insulinspiegel als Probandinnen einer altersentsprechenden Kontrollgruppe.

Bei der Gruppe der Frauen mit Kontrazeptiva vom Kombinationstyp konnten wir eine signifikante Erhöhung des Nüch-

tern-Insulinspiegels gegenüber der Kontrollgruppe beobachten, was bei der Gruppe der Frauen mit Präparaten vom Sequentialtyp nicht der Fall war. Die reaktive Insulinsekretion erreichte bei den Kombinations-Präparaten nach 30 Min., bei den Sequential-Präparaten nach 60 Min. das Maximum. Eine deutliche Erhöhung der Seruminsulinwerte nach 120 Min. war bei beiden Gruppen feststellbar. Insbesondere erreichten die Insulinwerte nach 180 Min. nicht die Ausgangswerte, sondern blieben signifikant höher. Ausgeprägt waren diese Veränderungen bei Kontrazeptiva mit höheren Hormonkomponenten. Probandinnen mit Eugynon^(R) (0,5 mg Norgestrel und 0,05 mg Äthinylöstradiol) und Anacyclin^(R) (1 mg Lynestrenol und 0,1 mg Mestranol) zeigten z.B. signifikant höhere Insulinwerte als die mit Neogynon^(R) (0,25 mg Norgestrel und 0,05 mg Äthinylöstradiol).

Der Nüchternblutglukosespiegel sowohl bei der Gruppe mit Kombinations-Präparaten als auch bei der Gruppe mit Sequential-Präparaten war nicht signifikant verändert. Obwohl die Blutglukose beider Gruppen 30, 60 und 120 Min. nach oraler Belastung erhöht waren, konnten sie im Vergleich zu der entsprechenden Kontrollgruppe nicht als statistisch signifikant verändert angesehen werden. Nach 180 Min. wurde der Ausgangswert wieder unterschritten.

Inwieweit diese gestörte Dynamik der Insulinsekretion vom Hormontyp, der jeweiligen Zusammensetzung des eingenommenen Präparates und der Dauer der Einnahme abhängt und ob diesen Veränderungen ein Krankheitswert beizumessen ist, wird gegenwärtig diskutiert.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Acevedo, D. und A. Migone
Rev. ciencias Lima 54, 1959 (1952)
- 2) Adams, P.W. und V. Wynn
The effects of a progesteron, megestrol-acetate,
on carbohydrate and lipid metabolism
J. Obst. Gynecol. Br. Commonw. 79, 744 (1972)
- 3) Bagdade, J.D., E.L. Biermann und D. Porte
The significance of basal insulin levels in the
evaluation of the insulin reponse to glucose in
diabetic and nondiabetic subjects
The Journal of Clinical Investigation 46, No.10,
1549 (1967)
- 4) Beck, P.
Reversal of progesterone-enhanced insulin production
by human chorionic somatomammotropin
Endocrinology 87, 311 (1970)
- 5) Beck, P., D.L. Hoff und M.S. Denver
Estriol modification of the effects of progesterone
and human chorionic somatomammotropin on glucose
tolerance and plasma insulin in rhesus monkeys
Diabetes 20, 271 (1971)

- 6) Beck, P. und S.A. Wells
Plasma insulin responses to glucose in normal and subclinical diabetic woman treated with oral contraceptive agents
Diabetes 17, 307 (1960)
- 7) Beck, P. und S.A. Wells
Comparison of the mechanisms underlying carbohydrate intolerance in subclinical diabetic woman during pregnancy and during postpartum oral contraceptive steroid treatment
Obstet. and Gynec. Survey 25, 363 (1970)
- 8) Besch, P.K., N. Vorys, J.C. Ullery, V. Stevens und R.D. Barry
Some systemic effects of a progestational agent
Metabolism 14, 387 (1965)
- 9) Benjamin, F. und D.F. Casper
Alterations in carbohydrate metabolism induced by progesterone in cases of endometrial carcinoma and hyperplasia
Am. J. Obst. and Gynec. 94, 991 (1966)
- 10) Bottermann, P., P. Dieterle, W. Hochheuser, K. Horn und P.C. Scriba
Zur Frage der endokrinen Nebenwirkungen von Ovulationshemmern
Munch. Med. Wschr. 13, 109, 685 (1967)

- 11) Buchanan, K.D. und M.T. Mc Kiddie
The normal insulin response to glucose
(The relationship between blood sugar and plasma insulin)
Diabetologia 3, 460 (1967)
- 12) Buchler, D. und J.C. Warren
Effects of estrogen on glucose tolerance
Am. J. of Obstet. and Gynec. 95, 479 (1966)
- 13) Castro, A., J.P. Scott, D.P. Grettie, D. Mac Farlane und R.E. Bailey
Plasma insulin and glucose response of healthy subjects to varying glucose loads during three-hour oral glucose tolerance tests
Diabetes Vol. 19, No 10, 842 (1970)
- 14) Clavadetscher, P. und H. Weber
Klinische Nebenwirkungen und biochemische Veränderungen unter Ovulationshemmern
Schw. Med. Wschr. 103.Jg., 17, 231 (1973)
- 15) Costrini, H.V. und R.K. Kalkhoff
Relative effects of pregnancy, estradiol, and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion
J. Clin. Invest. 50, 992 (1971)
- 16) Di-Paola, G., F. Puchulu, M. Robin, R. Nicolson und M. Marti
Oral contraceptives and carbohydrate metabolism
Am. J. Obstet. and Gynec. 101, 206 (1968)

- 17) Di-Paola, G., M. Robin und R. Nicolson
Estrogen therapy and glucose tolerance test
Am. J. of Obstet. and Gynec. 107, 124 (1970)

- 18) Doar, J.W.H. und V. Wynn
Effects of obesity, glucocorticoid, and oral
contraceptive therapy on plasma glucose and
blood pyruvate levels
British Medical Journal 1, 149 (1970)

- 19) Floyd, J.C., St.S. Fajans, J.W. Conn, S. Pek
und R.F. Knopf
Subnormal secretion of insulin in mild diabetes
mellitus
Abstracta Diabetologica 5, 55 (1969)

- 20) Förster, H., M. Haslbeck, C.A. Geser und
H. Mehnert
Blutglukose und Seruminsulin nach oraler Appli-
kation von Glukose und Stärkesirup in unterschied-
licher Konzentration
Diabetologia 6, 482 (1970)

- 21) Förster, H. und H. Mehnert
Kohlenhydrat-Stoffwechsel
in: Klinische Pathophysiologie 34 - 86
Hrg.: W. Siegenthaler
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1970)

- 22) Frerichs, H., S. Grothe, E. Severidt und W. Creutzfeld
12. Symp. der Dtsch. Ges. für Endokrinol. und 2. Ta-
gung der Dtsch. Diab. Ges. Wiesbaden (1966)

- 23) Gerhards, E., U. Lachnit, R. Gaude und E. Schillinger
Metabolic effects of a combination of dl-norgestrel
and ethinylestradiol in humans
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, Nr. 6, 779 (1973)
- 24) Goberna, R., K.H. Voigt, R.D. Fussgänger, H. Laube
und E.F. Pfeiffer
Effect of the synthetic progestin chlormadinone-acetate
on the insulin response to glucose in normal and
subtotally pancreatectomized rats
Endocrinology 89, 974 (1971)
- 25) Goldmann, J.A. und B. Eckerling
Glucose metabolism during the menstrual cycle
(Glucose tolerance during one cycle and under
the effect of ovulatory suppressants)
Obstet. and Gynec. Vol. 35, No 2, 207 (1970)
- 26) Goldmann, J.A., B. Eckerling, Z. Zuckermann und
S. Mannheimer
Blood glucose and plasma insulin levels with ethyno-
diol diacetate oral contraceptive
The J. of Obstet. and Gynec. of the British Common-
wealth 78, 255 (1971)
- 27) Goldmann, J.A. und J.L. Ovadia
The effect of estrogen on intravenous glucose
tolerance in woman
Am. J. of Obstet. and Gynec. 103, 172 (1969)
- 28) Gow, S. und J. Mac Gillivray
Metabolic, hormonal, and vascular changes after
synthetic estrogen therapy in oophorectomized woman.
Br. Med. J. 2, 73 (1971)

- 29) Hager, D., R.H. Georg, J.W. Leitner und P. Beck
Insulin secretion and content in isolated rat pancreatic islets following treatment with gestational hormones
Endocrinology 91, 977 (1972)
- 30) Halling, G.R., E.L. Michaels und C.A. Paulsen
Glucose intolerance during ethynodiol diacetate-mestranol therapy
Metabolism 16, 465 (1967)
- 31) Hammerstein, J.
Theoretische Grundlagen der hormonalen Kontrazeption
Med. Klinik 65, 27, 1279 (1970)
- 32) Hamperl, H.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Berlin 1966, S. 394 ff
- 33) Haslbeck, M., H. Pröls, H. Förster und H. Mehnert
Prüfung der Glukosetoleranz bei stoffwechselgesunden Personen und bei subklinischen Diabetikern: Überlegung der oralen Belastung mit 100 g Glukose im Vergleich zu niedrigen Dosen
8. Kongress der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, München, im Juni 1973
- 34) v.Hattingberg, H.M., E. Gladtko und F.H. Dart
Die Differenzierung der Pathologischen Kohlenhydrattoleranz
Dtsch. Med. Wschr. 95. Jg., Nr. 7, 349 (1970)

- 35) Hausmann, L.
Radioimmunologische Insulinbestimmung für die Klinik
Diagnostik 7, 21 (1974)
- 36) Hillmer, T., H. Frerichs, J. Haller und W. Creutzfeld
3. Kongress der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
Göttingen, 7. - 8. Juni 1968
- 37) Ingle, D.J., D.F. Beary und A. Purmalis
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 82, 416 (1952)
- 38) Javier, Z.C., M. Hulse und H. Gershberg
The diabetogenic effect of estrogen
Diabetes 14, 458 (1965)
- 39) Javier, Z.C., H. Gershberg und M. Hulse
Ovulatory suppressants, estrogens and carbohydrate
metabolism
Metabolism 17, 5, 443 (1968)
- 40) Johanson, K.
Normal initial plasma insulin response in mild diabetes
Metabolism 21, 1177 (1972)
- 41) Jørgensen, K.R.
Radioimmunoassay of insulin in plasma and urine
in obese subjects and in diabetic patients
Acta endocr. 60, 719 (1969)
- 42) Jørgensen, K.R.
Evaluation of the double antibody radioimmunoassay
of insulin and the determination of insulin in
plasma and urine in normal subjects
Acta endocr. 60, 327 (1969)

- 43) Kalkhoff, R.K., M. Jacobson und D. Lemper
Progesterone, pregnancy and the augmented plasma
insulin response
J. Clin. Endocr. 31, 24 (1970)
- 44) Kalkhoff, R.K., H. Kim und F.J. Stoddard
Acquired subclinical diabetes mellitus in woman
receiving oral contraceptive agents
Diabetes 17, 307 (1968)
- 45) Kepp, R. und H.-J. Staemmler
Lehrbuch der Gynäkologie
Stuttgart 1971, S. 294 ff
- 46) Kipnis, D.M.
Beginnt der Diabetes mit dem Auftreten einer Insulin-
resistenz?
(Does diabetes begin with insulin resistance?)
Abstracta diabetologica 5.Jg., 61 (1969)
- 47) Krámer, M., R. Tarján, M. Bedö, E. Dworschák und
E. Bernolák
Untersuchungen der metabolischen Wirkung eines oralen
Antikompizienten bei Ratten
Medizin und Ernährung 11. Jg., 134 (1970)
- 48) Lei, K.Y. und M.G. Yang
Oral contraceptives, norethynodrel and mestranol:
effects on glucose tolerance, tissue uptake of
glucose-U-¹⁴C and insulin sensitivity
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 141, 130 (1972)

- 49) Lewis, J.T., V.G. Foglia und R.R. Rodriguez
Endocrinology 46, 111 (1950)
- 50) Mehnert, H., M. Haslbeck und H. Förster
Zur Prüfung der oralen Glukosetoleranz
Dtsch. Med. Wschr. 97, 1763 (1972)
- 51) Melani, F., H. Ditschuneit, K.M. Bartelt, H. Friedrich
und E.F. Pfeiffer
Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin
im Blut
Klin. Wschr. 43, 1000 (1965)
- 52) Nielsen, F.H.
Intravenous glucose tolerance, insulin response,
fasting blood glucose and serum insulin during
short-term administration of a combined oral
contraceptive
Acta Obstet. Gynec. Scand. 51, 319 (1972)
- 53) Pehrson, S.L.
Oral contraceptives and glucose tolerance
Acta Obstet. Gynec. Scand. 49, 249 (1970)
- 54) Peterson, W.F., M.W. Steel und R.V. Coyne
Analysis of the effect of ovulatory suppressants
on glucose tolerance
Am. J. Obstet. and Gynec. 95, 484 (1966)
- 55) Pfeiffer, E. und F.S. Raptis
Intestinale Hormone und Insulinsekretion
Klin. Wschr. 46, 337 (1968)

- 56) Phillips, N. und Th. Duffy
One-hour glucose tolerance in relation to the use
of contraceptive drugs
Am.J. of Obstet. and Gynec. 116, 91 (1973)
- 57) Pi-Sunyer, F.X. und S. Oster
Effect of an ovulatory suppressant on glucose
tolerance and insulin secretion
Obstet. and Gynec. N.Y. 31, No. 4 482 (1968)
- 58) Posener, N.A., F.A. Silverstone, W. Pomerance und
D. Baumgold
Oral contraception and intravenous glucose tolerance
Obstet. and Gynec. 29, 79 (1967)
- 59) Pyörälä, K., T. Pyörälä und V. Lampinen
Sequential oral contraceptive treatment and intra-
venous glucose tolerance
Lancet 2, 776 (1967)
- 60) Quabbe, H.J.
Modifikation der radioimmunologischen Insulinbe-
stimmung nach Hales und Randle
Diabetologia 5, 101 (1969)
- 61) Raith, L.
Stoffwechseleränderungen durch hormonale Kontra-
zeptiva
Dtsch. Med. Wschr. 98, 829 (1973)
- 62) Reaven, G. und R. Miller
Study of the relationship between glucose and insulin
response to an oral glucose load in man
Diabetes Vol. 17, No. 9, 560 (1968)

- 63) Reaven, G.M., S.W. Shen, A. Silvers und J.W. Farquhar
Is there a delay in the plasma insulin response of patients with chemical diabetes mellitus?
Diabetes Vol. 20, No. 6, 416 (1971)
- 64) Rodriguez, R.R.
in: Leibel, B.S. and G.A. Wrenshall, editors:
On the nature and treatment of diabetes, Amsterdam 1965
Excerpta Medica Foundation, p. 288
- 65) Rosenfeld, P.S. und E. Danforth
Impaired carbohydrate tolerance in woman taking an oral contraceptive agent
Diabetes 18, 371 (1969)
- 66) Schreibmann, P.H. und D. Hurwitz
Alterations in carbohydrate and lipid metabolism by a progestin
Diabetes 17, 341 (1968)
- 67) Serano-Rios, M., F. Ramos, F. Vivanco, J.L. Rodriguez-Muñon
Insulinsekretion im Frühstadium des Diabetes mellitus
Münch.Med.Wschr. 32, 1601 (1973)
- 68) Sisk, C.W., C.E. Burnham, J. Stewart und G.W. McDonald
Comparison of the 50 and 100 gram oral glucose tolerance test
Diabetes Vol. 19, No. 11, 852 (1970)

- 69) Sokoll, U. und B. Kühnel
Beurteilung des Zuckerstoffwechsels nach oraler
Glukosebelastung
Med. Klinik, 68. Jg., 32, 1035 (1973)
- 70) Spellacy, W.N.
A review of carbohydrate metabolism and the oral
contraceptives
Am. J. Obstet. and Gynec. 104, 448 (1969)
- 71) Spellacy, W.N., R.P. Bendel, W.C. Buhi und S.A. Birk
Insulin and glucose determinations after two and
three years of use of a combination-type oral
contraceptive
Fertility and Sterility 20, 892 (1969)
- 72) Spellacy, W.N., W.C. Buhi und R.P. Bendel
Growth hormone and glucose levels afters one year of
combination-type oral contraceptive treatment
Int. J. of Fertility 14, 1, 51 (1969)
- 73) Spellacy, W.N., W.C. Buhi und R.P. Bendel
Insulin and glucose studies after one year treatment
with a sequential-type oral contraceptive
Obstet. and Gynec. Survey 25, 84 (1970)
- 74) Spellacy, W.N., W.C. Buhi und S.A. Birk
The effect of the progestagen ethynodiol-diacetate
on glucose, insulin, and growth hormone after six
months treatment
Acta endocr. 70, 373 (1972)

- 75) Spellacy, W.N., W.C. Buhi, C.E. Spellacy, L.E. Moses und J.W. Goldzieher
Glucose, insulin, and growth hormone studies in long-term users of oral contraceptives
Am. J. of Obstet. and Gynec. 106, 173 (1970)
- 76) Spellacy, W.N., W.C. Buhi, S.A. Birk und S.A. Mc Creary
Studies of chlormadinone-acetate and mestranol on blood glucose and plasma insulin. I. six month oral glucose tolerance test
Fertility and Sterility 22, 217 (1971)
- 77) Spellacy, W.N., W.C. Buhi, S.A. Birk und S.A. Mc Creary
Studies of chlormadinone-acetate and mestranol on blood glucose and plasma insulin. II. twelfth month oral glucose tolerance test
Fertility and sterility 22, 224 (1971)
- 78) Spellacy, W.N., W.C. Buhi, S.A. Birk und S.A. Mc Creary
Studies of ethynodiol diacetate and mestranol on blood glucose and plasma insulin (twelve month oral glucose tolerance test)
Accepted for publication , February 23, (1971)
- 79) Spellacy, W.N., W.C. Buhi und S.A. Birk
The effect of estrogens on carbohydrate metabolism: Glucose, insulin, and growth hormone studies on one hundred and seventy one woman ingesting premarin, mestranol, and ethinylestradiol for six months
Am. J. of Obstet. and Gynec. 114, 373 (1972)

- 80) Spellacy, W.N., W.C. Buhi, C.A. Spellacy, L.E. Moses
und J.W. Goldzieher
Carbohydrate studies in long-term users of oral
contraceptives
Diabetes 17, 344 (1968)
- 81) Spellacy, W.N., W.C. Buhi, S.A. Birk und S.A. Mc Creary
Metabolic studies in woman taking norethindrone for
6 months' time (measurements of blood glucose, in-
sulin, and triglyceride concentrations)
Fertility and Sterility 24, (1973)
- 82) Spellacy, W.N. und K.L. Carlson
Plasma insulin and blood glucose levels in patients
taking oral contraceptives
Am. J. of Obstet. and Gynec. 95, 474 (1966)
- 83) Spellacy, W.N., K.L. Carlson und S.A. Birk
Carbohydrate metabolic studies after six cycles of
combined type oral contraceptive tablets
(Measurement of plasma insulin and blood glucose levels)
Diabetes 16, 590 (1967)
- 84) Spellacy, W.N., K.L. Carlson, S.A. Birk und S.L. Schade
Glucose and insulin alterations after one year of
combination-type oral contraceptive treatment
Metabolism 17, 496 (1968)

- 85) Spellacy, W.N., K.L. Carlson und S.L. Schade
Effect of a sequential oral contraceptive on plasma
insulin and blood glucose levels after 6 months'
treatment
Am. J. of Obstet. and Gynec. 101, 672 (1968)
- 86) Spellacy, W.N. A.G.W. Mc Leod, W.C. Buhi und S.A. Birk
Medroxyprogesterone-acetate and carbohydrate meta-
bolism: Measurements of glucose, insulin and growth
hormone during 6 months' time
Fertility and Sterility 21, 457 (1970)
- 87) Spellacy, W.N., A.G.W. Mc Leod, W.C. Buhi und S.A. Birk
The effects of medroxyprogesteron-acetate on carbo-
hydrate metabolism: Measurements of glucose, insulin,
and growth hormone after twelve months' use
Fertility and Sterility 23, 239 (1972)
- 88) Spellacy, W.N., R.E. Newton, W.C. Buhi und S.A. Birk
Carbohydrate and lipid studies during six months'
treatment with megestrol-acetate
Am. J. of Obstet. and Gynec. 116, 1074 (1973)
- 89) Starup, J., J. Date und T. Deckert
Serum insulin and intravenous glucose tolerance
in oral contraception
Acta endocrinologica 58, 537 (1968)
- 90) Szabo, A.J., H.S. Cole und R.D. Grimaldi
Glucose tolerance in gestational diabetic woman
during and after treatment with a combination-type
oral contraceptive
The New Engl. J. of Med. 19, 646 (1970)

- 91) Talaat, M., Y.A. Habib, H. Hamdi und A.Y. Malek
Effect of oestradiol dipropionate on the carbohydrate metabolism in castrated rabbits
Arch. internat. pharmacodyn. et therap. 154, 235 (1965)
- 92) Talaat, M., Y.A. Habib, A.M. Higazy, S.A.E. Naby und A.Y. Malek
Effect of sex hormones on the carbohydrate metabolism in normal and diabetic women
Arch. internat. pharmacodyn. et therap. 154, 402 (1965)
- 93) Talaat, M., Y.A. Habib, S.A.E. Naby, H. Hamdi, A.Y. Malek, Z.A. Ibrahim und A.F. Saad
Effect of oestradiol dipropionate on the glucose tolerance and insulin sensitivity curves in normal and ovariectomized female rabbits
Arch. internat. pharmacodyn. et therap. 153, 290 (1965)
- 94) Tayler, M.B. und M.B. Kass
Effect of oral contraceptives on glucose metabolism
Am. J. of Obstet. and Gynec. 102, 1035 (1968)
- 95) Terpstra, P., J.W.E. Visser, W.D. Reitsma und H. Doorenbos
De invloed van een oraal contraceptivum op glucosetolerantie, FFA en insulinespiegels
Ned. Tijdschr. Geneesk. 113, no. 39, 1720 (1969)
- 96) Ufer, J.
Hormontherapie in der Frauenheilkunde
Berlin 1972, S. 59 ff
- 97) Vermeulen, A., R. Daneels und M. Thiery
Effect of oral contraceptives on carbohydrate metabolism
Diabetologia 6, 519 (1970)

- 98) Wagner, A.
Gastrointestinale Komplikationen nach Einnahme
hormonaler Ovulationshemmer
Dtsch. med. Wschr. 97, 520 (1972)
- 99) Waine, H., G.H. Frieden, H.J. Caplan und T. Cole
Metabolic effects of enovid^(R) in rheumatoid patients
Arthr. and Rheum. 6, 796 (1963)
- 100) Waldhäusl, W., A. Beringer und W. Schneider
Die Beeinflussung der Glukose-Toleranz und der
Plasmainulin-Konzentration durch Ovulationshemmer
Geburtsh. und Frauenheilk. 29, 611 (1969)
- 101) Werner, W., H.G. Rey und H. Wielinger
Z. analyt. Chem. 252, 224 (1970)
- 102) Wynn, V. und J.W.H. Doar
Some effects of oral contraceptives on carbohydrate
metabolism
Lancet 2, 715 (1966)
- 103) Wynn, V. und J.W.H. Doar
Some effects of oral contraceptives on carbohydrate
metabolism
Lancet 2, 761 (1969)
- 104) Yalow, R.S. und S.A. Berson
Assay of plasma insulin in human subjects by
immunological methods
Nature 21, 1648 (1959)

- 105) Yalow, R.S. und S.A. Berson
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 39, 1157 (1960)
- 106) Yen, S.S.C.
in Moyer, D.L., editor:
Progress in conception control, Philadelphia (1968)
J.B. Lippincott Company, p. 101
- 107) Yen, S.S.C. und P.Vela
Effects of contraceptive steroids on carbohydrate
metabolism
J. Clin. Endocr. and Metab. 28, 1564 (1968)

Herrn Prof.Dr.med. H. Kaffarnik danke ich für die
Übernahme des Referates.

Herrn Prof.Dr.rer.nat., Dr.med. J. Meyer-Bertenrath
danke ich für die Übernahme des Correferates.

Herrn Dr.med. L. Hausmann bin ich für die Überlassung
des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung
der Arbeit zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 29.1.1944 wurde ich als ältester Sohn des praktischen Arztes Dr.med.Wolfgang Groll und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Klothmann, in Unna geboren. In Heeren/Westfalen besuchte ich die Volksschule. In Kamen wurde ich in das Gymnasium eingeschult, in dem Landschulheim Schloß Ising/Chiemsee legte ich 1966 das Abitur ab. Ab Wintersemester 1966/67 studierte ich in Marburg zunächst ein Semester Naturwissenschaften und anschließend ab Sommersemester 1967 Medizin.

In Marburg heiratete ich am 19.10.1973 die Studienreferendarin Gabriele Zielowski.

Am 20. Juni 1974 wurde ich auf meine Meldung zum medizinischen Staatsexamen zugelassen.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität,
Marburg, waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Arndt, Barthelmai, Bommer, Braasch, Brück,
Buchholz, Busch, Cleve, Daume, Dimroth, Dölle, Eissner,
Engelhardt, Exner, Friedrich, Ganz, Goebell, Gössel,
Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hennessen, Hensel,
Hering, Heß, Hildebrandt, Hilgermann, Hohorst, Hort, Huch,
Ihm, Jacob, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Kleinsasser,
Koecke, Koransky, Korb, Kühnel, Lange, Langer, Linneweh, Mahr,
Mann, Mannheim, Martini, Mattes, Nesswetha, Neurath, Nöth,
Nultsch, Oepen, Petry, Portig, Pots, Reim, Rohen, Rodeck,
Schaumlöffel, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmiel, Seidel,
Seidel, Sekeris, Siegert, Stockhausen, Straub, Struck, Stutte,
Thoenes, Uhlarik, Vogt, Walcher, Welge-Lüßen, Wendt, Wesemann,
Zilliken.

